

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 2 2018 årgång 30



**Stora Svenska framgångar
Uppdaterade vårdprogram**

Feraccru.

Ett nytt oralt järnalternativ.

Feraccru® är ett nytt oralt läkemedel för behandling av järnbrist.¹

Subventioneras endast till patienter som inte uppnått tillräcklig effekt av behandling med perorala tvåvärda järnpreparat.

Unikt aktivt upptag av trevärt järn²

Bra säkerhetsprofil²

Ingen rapporterad missfärgning av faeces³



FERC06_10SE

1. Feraccru®. Produktresumé. Mars 2018. 2. EPAR, 22 feb 2018. 3. PSUR 2018.

www.aoporphan.com



AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES

Förskrivningsinformation för Feraccru 30 mg hårda kapslar.

Se produktresumé (SPC) för förskrivning.

Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkan.

FERACCRU (järnmaltol). Hård kapsel, B03AB10, Rx, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Trevärt järn, perorala preparat. **STYRKA:** Feraccru finns i en styrka som innehåller 30 mg järn som järnmaltol. **INDIKATION:** Feraccru är avsett för behandling av järnbrist hos vuxna. **DOSERING:** Rekommenderad dos Feraccru är en kapsel två gånger dagligen, morgon och kväll, på fastande mage. Behandlingens varaktighet beror på hur svår järnbristanemin är men oftast behövs minst 12 veckors behandling. Behandlingen ska pågå så länge som krävs för att återställa järndepåerna, påvisat med blodprover.

Administrering av Feraccru enligt produktresumé. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:**

Feraccru ska inte ges till patienter med pågående skov av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) eller till IBD-patienter med hemoglobinnivåer (Hb) under 9,5 g/dl. Allt för stora mängder järnpreparat kan ha toxisk verkan, särskilt hos barn. Feraccru får inte ges till barn. Särskild försiktighet ska iaktas om andra kosttillskott och/eller tillskott av järnsalter används samtidigt. Diagnosen järnbrist eller järnbristanemi ska fastställas baserat på blodprover. Det är viktigt att utreda orsaken till järnbristen och att utesluta andra underliggande orsaker till anemin än järnbrist. Feraccru har inte studerats på patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Detta läkemedel innehåller laktos: patienter med något av de sällsynta ärftliga problemen galaktosintolerans, total laktas-

brist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel. Feraccru innehåller också allurarört AC (E129) och para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **FÖRPACKNINGAR:** HDPE-burk med barnskyddat trycklock av polypropen. Varje burk innehåller 56 kapslar. **ÖVRIG INFORMATION:** Feraccru subventioneras endast till patienter som inte har uppnått tillräcklig effekt av behandling med perorala tvåvärda järnpreparat. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 23 mars 2018.

Distributör: AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Viridings Allé 32B, 750 54 Uppsala, +46 70 631 87 00, office.se@aoporphan.com, www.aoporphan.com

OHE

Oss Hematologer Emellan är en tidning som ges ut av Svensk förening för hematologi. Tidningen distribueras 4 gånger per år.

Ansvarig utgivare och redaktör: Jan Samuelsson
jan.samuelsson(a)regionostergotland.se

Layout: Maria Samuelsson, Profilera BMC AB

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

Hans Hägglund (ordförande)
Akademiska Sjukhuset
E-post: hans.haggglund(a)akademiska.se

PO Andersson (ordförande-elect)
Södra Älvsborgs sjukhus
E-post: per-ola.andersson(a)vgregion.se

Erik Ahlstrand (sekreterare)
Universitetssjukhuset Örebro
E-post: erik.ahlstrand(a)regionorebrolan.se

Martin Jädersten (sekreterare-elect)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: martin.jadersten(a)sll.se

Marie Lindgren (skattmästare)
Länssjukhuset i Kalmar
Epost: marie.lindgren(a)ltkalmar.se

Beata Tomaszewska-Toporska (övrig ledamot)
Skånes universitetssjukhus, Lund
E-post: beata.tomaszewska-toporska(a)skane.se

Thomas Erger (ST-läkarrepresentant)
Sundsvalls Sjukhus
E-post: thomas.erger(a)regionostergotland.se

För annonsering kontakta
Maria Samuelsson
E-post: maria(a)profilera.se

*Faktureringsadress:

Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Marie Lindgren
Siljeströms väg 20
392 44 Kalmar
SFHs organisationsnummer 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Minnesord Göran Holm	8
Wallenberg scholar awards till Hematologi/Genetik	9
Van Bekkum award 2018 till MIST-studien	10
Rapport från möte med diagnosgrupperna	12
Uppdaterade nationella vårdprogram	13
Rapport från MPN registret	16
Post-doc i Melbourne	19
Rapport från Innate Killer Summit	23
Publikationer i Lancet	25
Avhandlingar	27
Aktuella artiklar	32
Kalendarium	39



ORAL BEHANDLING VID RELAPS AV MULTIPELT MYELOM

NINLARO[®] (ixazomib) – den första orala proteasomhämmaren¹



En behandling som kan tas hemma¹

- Signifikant förlängd progressionsfri överlevnad med Ninlaro+len+dex jämfört med placebo+len+dex.^{1,2,a}
 - ~6 månaders förlängd PFS för hela studiepopulationen (20,6 vs 14,7 mån, HR 0,74, P=0,01)
 - ~12 månaders förlängd PFS för högriskpatienter^b (21,4 vs 9,7 mån, HR 0,54, P=0,02)
- Tid till respons 1,1 månad.^{1,c}
- Likartad biverkningsfrekvens som för placebo för allvarliga biverkningar.^{2,d}
- En kapsel en gång i veckan.^{1,e}

^alen = lenalidomid, dex = dexametason ^bdel(17),t(4;14),t(14;16) ^c1,9 mån för placebo+len+dex. ^d47% i Ninlaro-regimen vs 49% i placebo-regimen. ^eDoseras en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.¹

REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se. 2. Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

NINLARO[®] (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, receptbelagt. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO[®] finns i tre styrkor som innehåller 2,3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO[®] administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO[®] är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO[®] ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET: Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO[®]. Lågst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttalet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO[®] och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO[®] och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO[®] har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO[®] och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO[®]. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. Övrig information: Subventionsansökan pågår. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 18 september 2017.

Ledare



Den senaste tiden har varit full av glada nyheter för svensk hematologi. Aktuell forskning inom vårt fält står sig uppenbart mycket väl i en hård konkurrens. Det är långt från varje dag, månad eller år, som rapporter från studiegrupper ledda av svenska forskare publiceras i Lancet Oncology respektive Lancet Hematology. På kort tid har nu både EURO-SKI studien, där Johan Richter varit en av huvudprövarna, och PHILEMON, ledd av Mats Jerkeman, publicerats i dessa tidskrifter. I dagarna har också två av fyra möjliga Wallenberg Scholar awards för exceptionellt lovande forskning tilldelats Eva Hellström-Lindberg och Thoas Fioretos. Vidare har Olle Ringdén tilldelats ett hederspris av IBMTR för sina pionjärinsatser inom stamcellstransplantation och cellterapi. Vid årets EBMT möte tilldelades MIST-studien det prestigefyllda van Bekkum-priset. MIST är ett internationellt samarbete mellan fyra olika centra, Chicago, Sao Paolo, Sheffield och Uppsala. Det är en randomiserad kontrollerad prövning av högdosbehandling med stamcellsstöd gentemot bästa alternativa behandling vid MS. Alla de fina avhandlingar och artiklar som jag kan referera i varje nummer av OHE talar också för att återväxten bland våra unga kollegor är minst sagt god. Till alla er som jag har missat i mitt idoga sökande efter aktuell forskning; en ursäkt då det är svårt att hitta allt som publiceras.

Samtidigt är det givetvis oerhört viktigt att sätta in all ny kunskap i ett kliniskt perspektiv, och här gör SFH:s diagnosgrupper ett enastående i stort sett oavlönat arbete med de nationella vårdprogrammen. Dessa har fått en allt större betydelse för att säkerställa att våra patienter får bästa evidensbaserade och farmakoeconomiskt utvärderad vård. I detta nummer beskriver Bo Björkstrand, Mats Jerkeman och Maria Strandberg de viktigaste nyheterna i uppdaterade vårdprogram för myelom, mantelcellslymfom, diffust storcelligt lymfom och KLL. SFH vill uttrycka sitt stora tack till alla som medverkar i diagnosgruppernas viktiga arbete med dessa vårdprogram och olika studier.

Ambitionen att belysa koagulationsforskningen i Sverige är fortsatt aktuell. I detta nummer beskriver Niklas Boknäs sin post-doc vistelse i Melbourne, och i nästa nummer utlovas ytterligare bidrag från andra forskare. Planer finns också att under året återuppta artikelserien om den hematologiska verksamheten på olika centra i landet.

Slutligen hoppas redaktionen och styrelsen att vi blir extra många svenskar som kan umgås och utbyta erfarenheter på EHA i Stockholm.

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se



ORR

Nu med subvention!*

VENCLYXTO[®] (venetoklax)
är den första godkända
BCL-2-hämmaren
för behandling av KLL

VENCLYXTO för behandling av KLL. Nu med subvention!*

VENCLYXTO, den första BCL-2-hämmaren som godkänts i Europa, ingår från och med 1 maj 2018 i den svenska läkemedelsförmånen enligt ett beslut av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

*Subventionen gäller endast VENCLYXTO i monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter; - med 17p-deletion eller TP53-mutation som olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare, -utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunoterapi och en B-cellsreceptorhämmare.

VENCLYXTO[®] (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av KLL hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både en B-cellsreceptorhämmare och kemoimmunoterapi. **Dosering:** Startdosen är 20 mg en gång dagligen i 7 dagar. Dosen ska ökas gradvis under en period på 5 veckor, upp till den rekommenderade dagliga dosen på 400 mg. Behandlingen ska pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att patienten inte längre tolererar den. **Varningar och försiktighet:** VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dositeringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 22 mars 2018. För fullständig information, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast som monoterapi för behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) till vuxna patienter; med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor(BCR)-hämmare eller patienter utan en 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunoterapi och en BCR-hämmare.

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600

 **VENCLYXTO[®]**
venetoklax tabletter

Från ordförande



Jag har nyligen haft förmånen att vara en del av betygsnämnden vid Hege Garelius disputation, en klinisk avhandling baserad på registerdata. Med beröm dirigerade opponent Samuelsson en intressant och lärorik tillställning. Klinisk forskning är viktigt, att vi använder våra registerdata nödvändigt och en unik källa av information att ösa ur. Registerforskning är ett av flera sätt att utveckla och förbättra vården.

I DN debatt den 7 maj skriver ett antal företrädare inom vård, forskning och företag att vi kan öka kvaliteten och jämlikheten i vården samt minska antalet vårdskador genom att effektivare samla in och använda värddata, inte minst som beslutsstöd. De förslag som lyfts är bra, framförallt att vi måste samla oss nationellt, att journalsystemen och andra dataregister är förenliga med nationella standards som är på väg att etableras, och att osäkerheten kring policy och juridik utreds och tydliggörs. Register- och biobanksfrågorna står högt på SFHs agenda.

Sjukvård är inte bara ”pinnar och pengar”, läkekonsten är ett skräyrke. För att utvecklas och utveckla vården är klinisk träning, utbildning, forskning och samarbete av stor vikt. Vi lever i en tid av snabb medicinsk utveckling vilket gör att vi behöver ledarskap som kan leda i förändring. Nu är det klart vilka hematologer och onkologer som antagits och erbjudits möjligheten att utvecklas som chefer och ledare i Handelshögskolans utbildning under hösten. SFH ser den här utbildningen som en investering för framtidens cancervård.

Vi närmar oss Almedalsveckan, där kommer sjukvården, den viktigaste valfrågan vara central. Förra året var digitalisering svar på alla frågor, blir det artificiell intelligens (AI) som löser alla årets problem? Det finns en enorm potential i både digitalisering och AI, utmaningarna i att utvecklingen går så trögt ligger till stor del hos oss själva. Istället för att se möjligheterna och använda ny teknik jobbar vi ofta med föråldrade arbetssätt. Jag var nyligen i Oslo och besökte där bland annat deras läkemedelsrobot, det är AI, en dator kopplad till en mekanisk arm som blandar cytostatika. Ett annat gott exempel på ny teknik är e-hälsoprojektet i Storuman, där virtuella hälsorum skapas. Kan liknande lösningar vara en möjlighet till långtidsuppföljning av patienter i vårt avlånga land?

Programmet till fortbildningsdagarna i Umeå, 3-5 oktober, är mycket intressant och finns nu publicerat på sfhem, passa på och anmäl er till årets hematologiska höjdpunkt.

Jag vill även hälsa alla intresserade välkomna till Uppsala Health Summit – Care for Cancer, 14-15 juni, programmet och anmälan finns på uppsalahealthsummit.se.

Om ni vill uppleva midnattssol, bastubad och de senaste nyheterna inom området bastu och hälsa är ni välkomna till Haparanda den 7-10 juni. Svenska Bastuakademien står som arrangör för den internationella bastukongressen 2018. Kongressen ges för första gången i Sverige, drygt 200 delegater från ett 20-tal länder deltar, se svenskabastuakademien.se

Det kommer att bli en utmanande sommar för våra hematologiska verksamheter, med många vårdplatser stängda. Regionalt och nationellt samarbete blir extra viktigt för att på bästa sätt ta hand om våra patienter.

Önskar alla medlemmar en fin sommar och avkopplande semester

“I have no special talent. I am only passionately curious” Albert Einstein



Göran Holm, (1930-2018)

Professor Göran Holm, Upplands Väsby, har avlidit i en ålder av 87 år. Han sörjs närmast av hustrun Britta samt barnen Stefan, Maria, Gisela, Lovisa, och Karin med familjer.

Efter medicinstudier i Uppsala kom Göran Holm till Serafimerlasarettet 1961. Här grundlades hans intresse för immunologi och hematologi vilket ledde till doktorandstudier och disputation 1967 vid Wennergren Institutet, Stockholms universitet. Åter på Serafimerlasarettet byggde Göran Holm upp ett forskningslaboratorium med fokus på blodsjukdomarna multipelt myelom och Hodgkins lymfom. Han ledde också öppnandet av en specialavdelning för patienter med blodsjukdomar 1973. Sex år senare utnämndes Göran Holm till professor i klinisk immunologi vid Karolinska Institutet, Huddinge sjukhus. Under hans ledning utvecklades såväl den kliniska diagnostiken som forskningsverksamheten på ett mycket gynnsamt sätt vid denna enhet. Görans gedigna kliniska kunskaper och vetenskapliga meriter ledde till professuren i medicin vid Karolinska sjukhuset 1985. Denna tjänst innehade han till sin pension 1995 då han övertog huvudredaktörskapet för den medicinska tidskriften *Journal of Internal Medicine* fram till 2005. Göran Holm hade också många förtroendeuppdrag vid Karolinska Institutet bla som prorektor 1988-1995 samt ordförande i Nobelkommittén 1993-1994. Han blev

1987 invald som ledamot i Kungliga vetenskapsakademien. Vi är många som har haft glädjen att arbeta under och med Göran Holm. Hans klokskap, breda kunskap, eftertänksamhet, rättrådighet, vänskap, engagemang och ödmjuka framtoning är allmänt omvittnade. Dessa egenskaper bidrog givetvis till Görans popularitet som handledare och mentor. Talrika är också de tacksamma patienter med ofta komplicerade sjukhistorier som blivit hjälpta av Göran Holm. Sitt forskningsintresse och nyfikenheten på nya medicinska landvinningar behöll Göran livet ut och besöken på laboratoriet ebbade ut först det sista levnadsåret. Parallellt med en enastående yrkeskarriär bildade Göran tillsammans med sin Britta en stor familj - fem barn, bland dem flera som gått i pappas fotspår, och så småningom många barnbarn. I takt med familjens tillväxt byggdes det älskade sommarstället i Vamlingbo på Sudret om och till i olika etapper. Den som hade förmånen att delta i någon familjehögtid kunde aldrig ta miste på den uppskattning, värme och musikalitet som Göran skänkte omgivningen. Tomrummet efter den kunnige och vänlige gentlemanen Göran, som alltid tog sig tid och inte ryggade för någon utmaning, är mycket stor.

För kollegorna och vännerna
Magnus Björkholm och Jan Lindsten

Wallenberg Clinical Scholar 2018 anslag till hematologi och genetik

Wallenberg Clinical Scholars är en del av den satsning på totalt 2,5 miljarder kronor som Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse gör för att stärka den medicinska forskningen och livsvetenskaperna, Life Science. Under programtiden 2015–2025 beviljas 25 anslag landets främsta kliniska forskare.

Varje forskare får 15 miljoner kronor för en femårsperiod, med möjlighet till en förlängning i ytterligare fem år. Universitet med medicinsk fakultet inbjuds att nominera forskare till dessa forskningsanslag och Kungl. Vetenskapsakademien ansvarar för den vetenskapliga utvärderingen.

– Sverige har exceptionellt goda möjligheter för världsledande klinisk forskning, men det har blivit allt svårare att kombinera forskning med dagens pressade sjukvård. Det är därför oerhört glädjande att Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse gör en så kraftfull satsning och ger några av våra allra mest framstående kliniska forskare riktigt bra resurser. Det är till stort gagn, både för medicinsk forskning och för svensk sjukvård, säger Kungl. Vetenskapsakademiens ständige sekreterare Göran K. Hansson i ett pressmeddelande.



Eva Hellström-Lindberg, överläkare och professor vid Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, är en pionjär inom forskningen på MDS. För 30 år startade hon nordiska MDS-gruppen som bedriver världsledande forskning på området. Hon har bland annat

utvecklat behandlingar som ökar nybildningen av röda blodkroppar och motverkar anemi. Genom storskaliga genetiska kartläggningar av patienter har hon även lyckats identifiera en genetisk förändring som är förknippad med en gynnsam prognos av sjukdomen.

Som Wallenberg Clinical Scholar kommer Eva att bygga vidare på upptäckten av denna genförändring, och utveckla behandlingar som kan göra att sjukdomen får ett godartat förlopp. Hon planerar också att identifiera blodmarkörer som kan förutspå återfall efter en benmärgstransplantation. En tidig insats mot återfallet ökar chansen att kunna rädda patientens liv.



Thoas Fioretos, överläkare och professor vid Avdelningen för klinisk genetik, Lunds universitet, arbetar för att utveckla förbättrade metoder för att kunna ställa korrekt diagnos och för att identifiera mer specifika behandlingar mot leukemi. Som Wallenberg Clinical

Scholar kommer han att undersöka olika genetiska förändringar i leukemiceller som kan påverka utvecklingen av dessa cancerformer. De nya kunskaperna kommer han sedan att använda för att förbättra diagnostiken, behandlingsvalet och uppföljningen av patienter som drabbas av dessa sjukdomar. Projektet kommer också att ge viktiga ledtrådar till varför akut leukemi uppstår.

En annan central del av projektet är att detaljstudera de leukemibildande stamcellerna i benmärgen, med syftet att hitta en akilleshäl som går att attackera med nya läkemedel. På så vis kan återfall i sjukdomen förebyggas och fler patienter kan överleva.

SFH gratulerar Eva och Thoas och gläds åt att svensk hematologisk/genetisk forskning står sig så utomordentligt väl i konkurrensen om fina anslag/utmärkelser.

Van Bekkum award 2018 till MIST-studien

Högdosbehandling med stamcellsstöd (autolog blodstamcellstransplantation) används inte bara för hematologiska sjukdomar, utan även vid autoimmuna sjukdomar som multipel skleros (MS), sklerodermi och Crohn's sjukdom. I Sverige har behandlingen framförallt använts för MS och den första svenska MS patienten genomgick en autolog blodstamcellstransplantation 2004 vid Akademiska Sjukhuset i Uppsala. En svaghet med behandlingen har varit att det saknats randomiserade kontrollerade prövningar.

MIST-studien är ett internationellt samarbete mellan fyra olika centra, Chicago, Sao Paolo, Sheffield och Uppsala. Det är en akademiskt driven enkelblindad randomiserad kontrollerad prövning av högdosbehandling med stamcellsstöd gentemot bästa alternativa behandling. Den sista patienten inkluderades i studien hösten 2015 och preliminära resultat presenterades vid vårens EBMT-möte där studien också vann det prestigefyllda van Bekkum-priset.

Sammanlagt inkluderades 110 patienter med skovvist förlöpande MS. Deltagarna hade alla prövat en tidigare läkemedelsbehandling med fortsatt sjukdomsaktivitet och handikapputveckling. Efter en medianuppföljningstid på 3 år hade 60 % av deltagarna som fått konventionell behandling nått det primära utfallsmåttet av bekräftad försämring med minst en poäng i den neurologiska skattningsskalan EDSS, medan motsvarande siffra i gruppen som fick högdosbehandling var 6 %. Detta är en mycket klar och stor skillnad. En poängs försämring i EDSS är kliniskt betydelsefullt och motsvarar t ex skillnaden mellan att kunna gå självständigt respektive vara beroende av ett gånghjälpmedel. Resultaten bekräftar de tidigare okontrollerade studierna, där man visat att majoriteten av patienter som erhållit högdosbehandling blev "långtidsstabila".

Kanske mer överraskande var att man såg att de som fick högdosbehandling inte bara blev stabila i sin sjukdom, utan också förbättrades i funktionsstatus. I genomsnitt förbättrades de med över en poäng i EDSS, medan de som fick konventionell behandling fortsatte att försämrans. Någon sådan effekt har man aldrig sett förut i en randomiserad läkemedelsprövning vid MS. Möjligen är det så att redan etablerade inflammationshärddar i nervsystemet kan släckas ut med högdosbehandling,

men vi saknar egentligen verktyg för att studera denna intressanta hypotes.

Ett annat viktigt fynd var att man inte såg några allvarliga biverkningar med högdosbehandlingen. Med undantag för de förväntade effekterna av högdosbehandling (som t ex neutropeni) fanns inga grad 4 eller 5 biverkningar under uppföljningsperioden. Nyligen gjordes en metaanalys av publicerade data om högdosbehandling för MS där den behandlingsrelaterade mortaliteten var 0,3 %, vilket är jämförbart med elektiv kirurgi. Det finns alltså fog för att anse att högdosbehandling är en relativt säker behandling i denna patientgrupp.

Autolog blodstamcellstransplantation ingår sedan 2016 som ett behandlingsalternativ i Socialstyrelsens riktlinjer för vård av patienter med MS och under de senaste åren har ett tjugotal patienter behandlats per år i Sverige. Frågan blir nu om användningen kommer att öka i och med resultaten från MIST-studien. Cirka 1000 individer insjuknar med MS varje år och uppskattningsvis hälften av dem kommer att ha en sjukdom som är så pass allvarlig att den motsvarar inklusionskriterierna i studien. Behandlingen passar förstås inte alla och av olika skäl kommer många att välja andra alternativ. Det är dock inte orimligt att tänka sig att 100 individer per år skulle kunna behandlas i Sverige under de kommande åren, vilket i sig kommer innebära en utmaning.

Sedan flera år finns det ett nationellt transplantationsprotokoll vid MS. Det finns även ett protokoll för andra autoimmuna sjukdomar. Akademiska sjukhuset utförde en lyckad transplantation vid Myastenia gravis för några år sedan, en svårt handikappad och behandlingsrefraktär patient är idag i princip helt återställd. Majoriteten av MS patienterna i Sverige har transplanterats på Akademiska och Karolinska. Behandlingen sker vid samtliga universitetssjukhus i Sverige. Vi ser nu fram emot ett intensifierat samarbete mellan neurologer och hematologer för att möjliggöra att fler MS patienter utvärderas inför en eventuell transplantation.

Hans Hägglund verksamhetschef och professor, Joachim Burman, överläkare och docent, neurologikliniken, båda i Uppsala.



Recognition and Appreciation award till Olle Ringdén

Priset delas ut av Center for International Blood and Marrow Transplantation Research i Milwaukee. Motiveringen lyder; "An innovator who has worked in the field for almost 40 years and an amazing supporter of IBMTR and CIBMTR. For your lifelong commitment and many accomplishments that have advanced the field of hematopoietic stem cell transplantation globally. Thank you for dedicating your career to saving lives and for your many contributions to the CIBMTR".

Priset delas ut av Robert J. Soiffer; "It gives me great pleasure to address Olle Ringdén here. As all of you know he is a giant in transplantation. Olle has been a leader in the world of transplantation and particularly, a great supporter of IBMTR and now CIBMTR. He has been working in the field of transplantation for close to 40 plus years. He has made enormous contribution in terms of graft vs host disease, cellular therapy, and

use of different stem cells. He has been the recipient of the Mortimer M. Bortin Lecture award and countless others. Olle is also an outstanding dancer. Cannot think of a greater person to acknowledge with thanks for the dedication he has had to transplantation, CIBMTR, collaboration, and discovery. It is with great honor that this committee award this token for the fantastic work you have done over the years".

Svensk Förening för Hematologi utlyser 5 Resestipendium á 15.000 kronor

Stipendiet vänder sig till *forskningsaktiva läkare (även ST)* som vill medverka på ASH eller likvärdig kongress. Sökande med eget abstract kommer att prioriteras. Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier. Ansökan skall fyllas i senast den 17 augusti 2018.

Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

Vem kan söka?

SFH:s styrelse har beslutat om en ökad satsning på fortbildning av specialister och ST-läkare. Stipendiet vänder sig därför till medlemmar i SFH som är kliniskt verksamma som hematolog oavsett tjänsteort.

Frågor ställs till: hans.hagglund@akademiska.se eller erik.ahlstrand@regionorebrolan.se.

Stipendiekommittén består av styrelsen för Svensk förening för hematologi. Utsedda stipendiater kommer att meddelas skriftligen snarast efter ansökningstidens utgång.

Som motprestation förväntas en kort reserapport (1 A4 sida) med stipendiats viktigaste intryck från kursen/kongressen. Rapporter publiceras i OHE.



Rapport från möte mellan diagnosgrupperna, styrgruppen för INCA samt styrelsen för Svensk förening för hematologi

Årets diagnosgruppsmöte hölls den 1 mars på Arlanda. Syftet med detta årliga möte är att diskutera aktuella frågor inom svensk hematologi med representanter från de olika diagnosgrupperna, INCA och SFHs styrelse. Till årets möte var Helena Brändström från RCC i samverkan särskilt inbjuden för att diskutera SFHs samarbete med RCC kring vårdprogram och SVF. Här följer en kort rapport från mötet.

RCC i samverkan

Helena Brändström informerade om att 2018 är det sista året för den nuvarande nationella cancersatsningen vilket bland annat har innefattat nationella vårdprogram i RCCs regi och satsningar på kortare väntetider i cancervården i form av SVF. Under 2018 kommer cirka 400 statliga miljoner tillföras vården inom ramen för dessa projekt. De politiska signaler som finns är att satsningen kommer att fortsätta på ett liknande sätt även efter valet 2018.

Inom gruppen framfördes att vårdprogramarbete enligt RCCs modell försvåras av att remissversioner på vårdprogram är offentliga vilket i vissa fall lett till diskussioner kring innehåll i tidiga versioner med läkemedelsindustrin. RCC känner till detta problem men anser inte detta är skäl nog att frånga öppenhetsprincipen, istället har man haft ett möte med Läkemedelsindustriföreningen för att förhindra liknande påstötningar gentemot vårdprogramsgupperna i framtiden.

Helena Brändström berättade vidare om det pågående arbetet med nationell nivåstrukturering av högspecialiserad vård inom de så kallade nationella programområdena. Som det ser ut i nuläget kommer hematologisk cancervård beröras av detta tidigast 2020/21.

Nya fördjupningskoder för klonal hematopoes

Eva Hellström-Lindberg presenterade MDS gruppens förslag till nya fördjupningskoder för klonal hematopoes. Förslaget innebär att tre nya nationella fördjupningskoder till ICD-10 inom diagnoskod D75.8 införs; Idiopatisk cytopeni av okänd signifikans (ICUS), Klonal cytopeni av okänd signifikans (CCUS) samt Klonal hematopoes av obestämd potential (CHIP). Syftet med förslaget är att kunna underlätta uppföljning och forskning kring dessa tillstånd. Mötesgruppen och SFHs styrelse ställde sig positiva till förslaget, formellt är det Socialstyrelsen som fattar beslut om införande.

Rapport från diagnosgrupperna

Företrädare för respektive diagnosgrupper presenterade de pågående arbetena i diagnosgrupperna. Alla grupper är engagerade i vårdprogramarbete, de flesta i samarbete med RCC. Flera grupper driver kliniska studier många gånger i samarbete med internationella studiegrupper. Nationella biobanker drivs av MDS, KLL, AML och Myelomgruppen. Det saknas fortfarande en enhetlig modell för att få till en långsiktig och robust finansiering och organisation av nationella biobanker.

PNH gruppen genom Martin Höglund redogjorde vidare för PNH gruppens unika och komplicerade situation där man både i samarbete med NT-rådet enligt strikta kriterier bedömer om patienter kan behandlas med eculisumab och samtidigt är en företrädare för en patientgrupp vilket medför ett dilemma i att företräda två ibland olika ståndpunkter. För närvarande finns ingen enkel lösning på detta då NT-rådet har valt att avråda från användning av eculisumab utom i enskilda fall som förankrats i PNH gruppen.

Blodcancerregistret

Gunnar Juliusson rapporterade om att blodcancerregistret nu byggs om från JAVA baserad till html baserad plattform vilket kommer att innebära vissa förbättringar och utvecklingsmöjligheter. Liksom tidigare ses en god täckningsgrad i registret men med en lång eftersläpning av inrapporterade data. Det finns ett behov av att harmonisera och förenkla rapporteringen för enskilda blodcancerdiagnoser. Rapporter utkommer som planerat från respektive delregister.

Erik Ahlstrand
Sekreterare
SFH

Vårdprogram KLL

Ett vårdprogram är en kontinuerlig process enligt RCC-standard! Den nya revideringen startades sista veckan i april 2017 direkt efter svenska KLL-gruppens vårmöte. Vår vårdprogramsgrupp insåg raskt att det nu finns fyra tillfällen per år när revidering eller nytt vårdprogram kan skickas ut på remissrundor. Varje remissrunda tar 2 månader. Om revideringen har ekonomisk eller organisatorisk påverkan, måste alltid två remissrundor genomföras- först till professionen och sedan till huvudmännen. Utifrån remissvaren ska eventuella mindre justeringar göras mellan remissrundorna.

Sagt och gjort, vi lämnade in vid första möjliga tillfälle, som var 1 september, för att sedan effektivt gå igenom remissvaren under två veckor. Vårdprogrammet gick till remissrunda 2 i mitten av november. Efter ytterligare två månader kunde vi äntligen lämna in till RCC i samverkan för att den nya versionen skulle fastställas. Slutligen skulle den fastställda versionen läggas ut på RCC:s hemsida, vilket tog ytterligare 6 veckor. Arbetet gick helt i mål efter närmare elva månader!

De viktiga förändringarna i vår revidering var:

Innan varje behandlingsstart ska alltid del(17p)/TP53-mutation kontrolleras.

KLL-patienter bör pneumococccvaccineras redan vid diagnos om möjligt.

Alemtuzumab finns inte längre i våra rekommendationer.

Autoimmunmedierad hemolys och trombocytopeni som inte svarar adekvat på steroider, rekommenderas rituximab som singelterapi alternativt i kombination med cyklofosamid och dexametason. Splenektomi bör undvikas om möjligt.

I övrigt friska personer upp till 65-70 år utan del(17p)/TP53-mutation (högriskkriterier) behandlas med rituximab, fludarabin och cyklofosamid.

Patienter med komorbiditet och äldre utan högriskkriterium ges rituximab tillsammans med bendamustin alternativt rituximab i kombination med klorambucil till patienter med signifikant komorbiditet eller hög ålder.

Enda gången klorambucil rekommenderas som singelbehandling är vid enbart palliation hos äldre patienter.

Förutom palliativa patienter ska alla patienter som har relaps inom 2-3 år oberoende mutationsstatus behandlas med ibrutinib. Enda förutsättningarna är att det inte rör sig om progress på ibrutinib eller att kontraindikation föreligger för ibrutinib i form av antikoagulantibehandling eller hjärtsjukdom. Dessa erbjuds idelalisib i kombination med rituximab.

Vid behandlingsutvärdering av kronisk lymfatisk leukemi har PR-L= partiell remission med lymfocytos tillkommit vid behandling med ibrutinib eller idelalisib. Alla parametrar uppfyller kriterierna för PR förutom kvarvarande lymfocytos.

Under det gångna året har det hunnit hända en hel del inom kronisk lymfatisk leukemi, så vårt vårdprogram har precis börjat revideras igen. Målet är än en gång att lämna in till nästa möjliga remissdatum 1 september.

Maria Strandberg, Sundsvall
Ordförande KLL-vårdprogramsgruppen

Nya vårdprogram för mantelcellslymfom och aggressiva B-cellslymfom

Under våren 2018 har publicerats nya versioner av dessa vårdprogram, utgivna av RCC i Samverkan i samarbete med Svenska Lymfomgruppen.

Mantelcellslymfom

Det första svenska nationella vårdprogrammet för mantelcellslymfom (MCL) publicerades 2016. I den aktuella uppdateringen vill vi särskilt lyfta fram två nyheter:

Underhållsbehandling med rituximab under tre år efter genomförd högdosbehandling med stamcellsstöd har tillagts. Detta har i den franska LyMa-studien visats ge förlängd total överlevnad jämfört med observation, och är alltså aktuellt för de patienter som följer det nordiska MCL2-protokollet, men också för de patienter som ingår i den pågående europeiska TRIANGLE-studien, som inkluderar patienter upp till 65 år.

I avsnittet om recidivbehandling har tillagts möjligheten av behandling med ibrutinib som brygga till allogen stamcellstransplantation. Ibrutinib är godkänt för alla patienter med recidiv av MCL, men är inte förmånsberättigad på denna indikation, vilket utgör en svårighet. NT-rådet har dock nyligen tagit upp detta ärende, och beviljat användande inför allogen SCT, varför det kunnat inkluderas i vårdprogrammet.

Vill gärna ta tillfället i akt att påminna om att vi nu har akademiska pågående studier som potentiellt kan inkludera alla patienter med MCL i Sverige, TRIANGLE-studien för patienter upp till 65 år, och för patienter över 60 år ENRICH-studien, där patienter randomiseras mellan R-kemoterapi (R-bendamustin eller R-CHOP) och R-ibrutinib. I maj 2018 öppnas dessutom en nordisk studie för recidiverande MCL, VALERIA, med R-lenalidomid-venetoklax, där behandlingens längd styrs av uppnådd molekyllär remission.

Aggressiva B-cellslymfom

Det första svenska nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom (ABCL) publicerades 2006, och har därefter uppdaterats årligen av en arbetsgrupp tillsatt av Svenska Lymfomgruppen. Det första vårdprogrammet som utarbetats enligt mall anvisad av RCC publicerades i juni 2015, och vi har nyligen publicerat uppdatering nr 2. Det omfattar patienter med diffust

storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom, primärt CNS-lymfom och Burkittlymfom.

Nytt i denna version är framför allt följande:

Rekommendationer avseende CNS-profylax och behandling av högriskpatienter med DLBCL (aapI 2-3) har omarbetats betydligt, och tidig profylax med högdos metotrexat har introducerats. Vi rekommenderar nu att detta ges dag 15 i de första två behandlingscyklerna, istället för som tidigare efter avslutad R-CHO(E)P-behandling. MTX ges nu som 3-timmarsinfusion, vilket ger bättre penetration till CNS, och sannolikt lägre toxicitet. En ny regim, R-CHOP-HDMTX finns i det nationella regimbiblioteket. Vill också påminna om att en ny nordisk studie, BIO-CHIC, för högrisk DLBCL kommer att påbörja inklusion under våren.

Kapitlet om hemofagocytisk lymfohistiocytos har omarbetats helt, med mycket värdefull hjälp från auktoriteter inom området, Jan-Inge Henter och Tatiana Greenwood, från KI. Detta är förstas också applicerbart för andra diagnoser än DLBCL.

Avsnittet om recidivbehandling har också justerats. Vi rekommenderar nu R-GDP som första alternativ för patienter aktuella för högdosbehandling med autologt stamcellsstöd, och R-GEMOX som första alternativ för övriga patienter med recidiv.

Vårdprogramgruppen hoppas att dessa publikationer ska vara till hjälp vid behandlingsbeslut i vardagen. Nya versioner går på remiss till specialistföreningarna, men vi vill också gärna kontinuerligt ha kommentarer från er som användare, t ex via mail till undertecknad.

Mats Jerkeman
Ordförande, Svenska Lymfomgruppen
mats.jerkeman@med.lu.se

Nationellt vårdprogram för myelom

– uppdatering 2017

Första versionen av NVP för myelom kom 2016 som ett led i RCC i samverkans initiativ Nationella vårdprogram vid cancer. Vårdprogrammet har SFH:s tidigare Nationella riktlinjer vid myelom som stomme, men är betydligt mer omfattande i enlighet med RCC:s ”mall” för dessa vårdprogram. Enligt RCC:s riktlinjer ska vårdprogrammet genomgå årlig revidering, och arbetsgruppen påbörjade detta arbete i april 2017. Tyvärr är RCC:s process mycket långsam, dels p.g.a. de två – i och för sig nödvändiga och viktiga – remissrundorna som tillsammans tar drygt tre månader, dels p.g.a. RCC i samverkans beslutsprocess och dels p.g.a. att revisionen genomförs gemensamt för alla NVP vid endast fyra fasta tillfällen per år. RCC har kritiserats för detta, och man har svarat att proceduren kommer att ändras, med fler inlämningstillfällen varje år. Det reviderade myelomprogrammet i slutversion stod dock inte klart förrän i februari i år.

De viktigaste ändringarna jämfört med första versionen är följande:

- Rekommendation av datortomografi skelett som standard vid myelomutredning. DT har högre sensitivitet för skelettdestruktioner än skelettröntgen och kan även visualisera extraskelletal plasmocytomväxt. Dessutom är DT betydligt enklare att genomföra för patienten. I detta sammanhang finns även ett tillägg med radiologiskt tekniska aspekter på DT skelett.
- Rekommendation att fullt ut tillämpa de nya kriterier för symtomatiskt myelom som föreslogs av International Myeloma Working Group (IMWG) 2014. Det nya är här att man till de klassiska CRAB-kriterierna lagt ytterligare tre kriterier; om man har något av dessa kriterier ska sjukdomen betraktas som symtomatisk och behandlingskrävande även i avsaknad av CRAB-kriterier: Mer än 60 % klonala plasmaceller i benmärgen, FLC-kvot större än 100 (involverad lätt kedja/ icke-involverad lätt kedja) och två eller flera s.k. fokala benmärgslesioner i kotkroppar vid MR-undersökning. Ett tillägg med radiologiskt tekniska aspekter på och definition av det sistnämnda har lagts till.
- Som en konsekvens av föregående punkt rekommenderas att man låter göra MR av kotpelaren som del av primärutredningen om denna dittills resulterat i en diagnos av asymtomatiskt myelom. Frågeställningen ska då vara ”förekomst av två eller fler fokala benmärgslesioner?”.
- Primärbehandling av patienter som inte är aktuella för högdosbehandling/autolog stamcellstransplantation (ASCT): Kombinationen bortezomib-lenalidomid-dexametason (VRd) har lagts till de tidigare rekommenderade melfalan-prednisolon-bortezomib (MPV) och lenalidomid-dexametason (Rd). Melfalan-prednisolon-

talidomid (MPT) rekommenderas inte längre eftersom MPT-armen visade sämre långtidsöverlevnad än Rd i en stor randomiserad studie (FIRST-studien). Till patienter med högriskcytogenetik rekommenderas VRd.

- Primärbehandling av patienter som är aktuella för högdosbehandling/ASCT: VRd har lagts till som i första hand rekommenderad behandling tillsammans med den tidigare rekommenderade bortezomib-talidomid-dexametason (VTd).
- Underhållsbehandling till progress med lenalidomid rekommenderas efter högdosbehandling/ASCT för patienter med normalriskcytogenetik. Dosen är 10-15 mg dagligen (dvs utan behandlingsfria veckor).
- För patienter med högriskcytogenetik rekommenderas högdosbehandling/ASCT i dubbel/tandem-förfarande.
- Andra och senare linjers behandling: Vid behandling med proteasomhämmare i kombination med dexametason rekommenderas att carfilzomib övervägs i första hand. Vid refraktäritet mot både proteasomhämmare och immunmodulerare rekommenderas att behandling med daratumumab övervägs.

I arbetsgruppen har förutom undertecknad ingått de ordinarie regionrepresentanterna utsedda av SFH och RCC nämligen Markus Hansson, Lund; Cecilie Hveding-Blimark, Göteborg; Ronald Svensson, Linköping; Hareth Nahi, Stockholm; Kristina Carlson, Uppsala och Birgitta Lauri, Luleå. Adjungerade medlemmar har varit Ingemar Turesson, Lund; Maria Strandberg, Sundsvall och Antonio Izarra, Umeå. Dessutom har ingått Maaret Kautto, Stockholm (sjuksköterskerepresentant) samt en patientrepresentant där platsen dock varit vakant under 2017.

Bo Björkstrand, Stockholm
Ordförande i arbetsgruppen

Rapport från MPN registret

Det svenska registret för myeloproliferativa neoplasier (MPN) startade 1 januari, 2008 efter beslut av de svenska representanterna i Nordic MPN Study Group. Registret är ett nationellt kvalitetsregister som ingår i blodcancerregistret. Det nationella MPN-registret omfattar polycytemia vera, essentiell trombocytemi, myelofibros, kronisk neutrofil leukemi samt kronisk eosinofil leukemi/ hypereosinofilt syndrom. Sedan 20 maj 2008 är registret webbaserat och ingår i INCA-plattformen (www.incanet.se).

MPN-registrets huvudsakliga syften är följande:

- Att komplettera sedvanlig cancerregistrering med specifika data som kan förbättra korrekt diagnostik av MPN och ge bättre uppfattning av nationell incidens.
- Att kartlägga underlaget för diagnostik av MPN i Sverige.
- Att ha en nationell databas som underlag vid planering av kliniska studier gällande undergrupper av MPN.
- Utvärdera följsamheten till Nordiska MPN Guidelines.

Under 2013 infördes uppföljningsblankett i det nationella MPN-registret. Beslut fattades att uppföljning skall ske vart tredje år. De MPN-patienter som diagnostiserats från och med 2010 skall rapporteras. MPN-registrets uppföljning syftar huvudsakligen till att utvärdera om den ursprungliga diagnosen kvarstår eller blivit förändrad, att kartlägga behandling och behandlingsresultat, samt att beskriva komplikationer och överlevnad. Denna rapport innefattar de MPN-patienter som diagnostiserats under 2010, 2011 och 2012. Resultaten kan sammanfattas som följer;

- Täckningsgraden vid diagnos är god i hela landet, däremot noteras stora regionala skillnader avseende täckningsgraden vid 3 års uppföljning.
- Överlevnad för patienter med lågrisk PV och ET skiljer sig endast marginellt från befolkningen. Överlevnad vid högrisk PV och ET ligger lägre än i befolkningen, relativ överlevnad 0,9 efter 7 år. Här ses ingen skillnad med hänsyn till antal patienter som handlagts på olika enheter i landet.
- Överlevnad vid MF och MPN-UNS är som väntat avsevärt lägre än i befolkningen, relativ överlevnad 0,5 efter 7 år. Här noteras en skillnad i överlevnad beroende på om patienten behandlats på en enhet som diagnosticerat > 10 MPN patienter/år, relativ överlevnad 0,6, jämfört med de som handlagt färre, relativ överlevnad 0,4.

- Antitrombotisk behandling är indicerad hos majoriteten av patienter med MPN, och alltid vid PV (om ej kontraindikationer). Trots detta rapporterades endast 80 % av PV patienter erhållit antitrombotisk behandling vid uppföljning. Detta är en förvånansvärt låg siffra.
- Vid PV är den viktigaste terapeutiska åtgärden att hålla hematokrit (EVF) < 0,45 med venesection och/eller mediciner. Trots detta låg endast 80 % av patienter vid uppföljning på denna nivå, övriga hade för höga EVF värden och 2 % hade anmärkningsvärt höga nivåer, EVF > 0,5. Bland patienter med högrisksjukdom uppnådde dock en majoritet behandlingsmålet. Vanligaste givna benmärgshämmande behandling var hydroxyurea.
- Vid ET men högriskkriterier rapporterades benmärgshämmande behandling given till 82 % av patienterna, hydroxyurea var den vanligaste behandlingen. ASA eller annan antitrombotisk behandling rapporterades given till 79 % av patienterna med högrisk ET.
- 11 % av alla patienter har drabbats av en vaskulär komplikation, merparten tromboemboliska, incidensen ligger på samma nivå för de olika sjukdomarna. Vid 3-årsuppföljning rapporterades majoriteten av dessa patienter ha behandlats enligt våra nationella riktlinjer, men en begränsning är att det ej går att utläsa när komplikationen inträffade i förhållande till diagnos och om behandlingen medfört normalisering av blodvärden vid tiden för komplikation. En noggrannare journalgenomgång planeras för att utröna detta, samt en jämförelse med matchade kontroller som ej drabbats av trombos.
- Utveckling/transformation till MDS och AML 3 år efter MPN diagnos är som väntat generellt mycket låg, majoriteten av dessa patienter hade som grunddiagnos MF eller MPN UNS.
- Allogen stamcellstransplantation är endast indicerat för patienter med myelofibros efter riskbedömning. Transplantation har endast rapporterats hos 1,2 % av alla anmälda fall, 13/15 hade MF diagnos.

Sammanfattningsvis konstaterar MPN gruppen att vi, precis som övriga grupper, skulle önska en mer fullständig uppföljning av patienter. *Behandlingsmässigt vill vi trycka på det faktum att PV patienter synes underbehandlade både vad gäller förskrivning av ASA samt mål för venesctio.* Stora randomiserade studier har ju tydligt visat på en markant skyddande effekt mot allvarlig trombosjukdom genom dessa två enkla åtgärder. *Vidare synes en viss grad av underbehandling med benmärgshämmande medel förekomma vid både PV och ET med högriskkriterier,* återigen en viktig sak att diskutera på våra kliniker. Slutligen anser gruppen att överlevnadsdata

vid MF och MPN UNS, med reservation för att materialet är litet, bör föranleda *en diskussion i våra sjukvårdsregioner om nivåstrukturering av vården av patienter med myelofibros.* Tills vidare rekommenderar vi kontakt med MPN ansvarig i varje region för diskussion när nya patienter identifieras eller vid komplicerade situationer under uppföljning.

För MPN gruppen
Björn Andreasson, Uddevalla
Jan Samuelsson, Linköping



First Announcement

21st Educational Course of the IDWP

25-26 October 2018
Stockholm, Sweden

Local Organiser: Per Ljungman
IDWP Chair: Jan Styczynski

SAVE THE DATE

Preliminärt program

Torsdag 25/10

Management of multiresistant bacteria
Uncommon bacterial infections
Management of severe sepsis
Diagnosis of fungal infections
Management of Mold infections
Genetic susceptibility to infection

Fredag 26/10

CMV; the troll of transplantation
Other herpesvirus infections
Respiratory virus infections
Vaccination and HSCT
Hepatitis and GI-infections
Microbiota and HSCT

For updates and registration: www.ebmt.org

**ÖVERLEVNADSVINST MED
KYPROLIS® (carfilzomib) + DEXAMETASON
JÄMFÖRT MED BORTEZOMIB
+ DEXAMETASON I DIREKT
JÄMFÖRANDE STUDIE (ENDEAVOR)¹**

**NT-RÅDET REKOMMENDERAR
LANDSTINGEN ATT ANVÄNDA
KYPROLIS® I KOMBINATION
MED DEXAMETASON³**



Kyprolis®
(carfilzomib)

ENDEAVOR – Kyprolis® i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{1,2}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie av Kyprolis® plus dexametason (Kd) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd). Totalt rekryterades och randomiserades 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer.

- **Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons.**
CR 12,5 % med Kd vs 6,2 % med Vd, ($p < 0,0005$), \geq VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd, ($p < 0,0001$)²
- **Fördubblad progressionsfri överlevnad.** Median PFS, 18,7 mån med Kd vs 9,4 mån med Vd, ($p < 0,0001$)²
- **Signifikant längre överlevnad.** Median OS, 47,6 mån med Kd vs 40 mån med Vd, ($p = 0,01$)²

- NT-rådet har gett Kyprolis® i kombination med dexametason en positiv rekommendation.
- NT-rådet skriver i sin rekommendation att genom ett trepartsavtal som ger en reducerad läkemedelskostnad blir behandling med Kyprolis® i kombination med dexametason kostnadseffektiv vid doseringen 56 mg/m², maxdos 123 mg.
- NT-rådet rekommenderar därför landstingen att använda Kyprolis® i kombination med dexametason.

Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen Jan 2018, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2017; 18:1327-37 **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen Jan 2018, www.fass.se.

3) [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib- \(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib- (Kyprolis)-170320.pdf)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras



Min storstadsutsikt under cykelturen till jobbet varje dag.

Postdoc i Melbourne

Här i Australien kallar man mars för en höstmånad, och det märks mest på att bladkronorna på de europeiska träden i Fawcner Park, parken som jag cyklar igenom på vägen till och från jobbet, börjar uppvisa de välbekanta färgerna. Höstfärger är dock ett obekant begrepp för de inhemska träden som låter fotosyntesen tuffa på utan uppehåll året runt. I skrivande stund har jag spenderat 2,5 månader i Melbourne och den riktiga sommarhettan börjar så smått bedarra, även om dagarna fortfarande kan bjuda på över 30 graders värme ibland.

Jag jobbar till vardags som ST-läkare på Hematologiska Kliniken i Linköping, men gör under 2018 en postdoc på Australian Center for Blood Diseases, en del av the Alfred Hospital och Monash University som är tillägnat

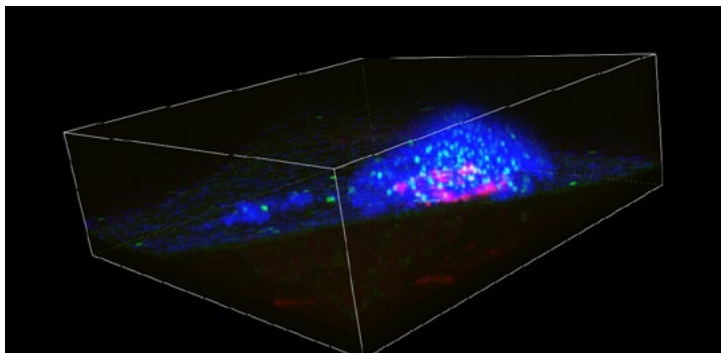
behandling av och forskning rörande hematologiska sjukdomar. Byggnaden är belägen mitt i ett av flera kommersiella centrum i Melbourne. Trots att de riktigt höga skyskraporna ligger någon kilometer bort, räcker stadsbilden i området ändå mer än väl till för att ge en ordentlig dos storstadspuls så fort man sticker näsan utanför dörren. Innan jag kom hit hade jag inte förstått vilken kulturell smältdegel Melbourne var, trots sitt synbart isolerade läge på kartan. Mångfalden hos människorna, restaurangerna och bebyggelsen är fantastisk, och blandningen mellan det europeiska och de starka influenserna från östasien görs sig påmind överallt. Ett exotiskt inslag i stadsbilden är den fantastiska gatukonst som man stöter på lite varstans.



Exempel på spännande gatukonst i Melbourne med tydlig australiensisk prägel. Min familj anas i mitten.

Det kontor för postdoktorala forskare som jag numera kallar mitt arbetsrum befolkas också av människor från hela världen, med tyngdpunkten på Asien snarare än Australien. Här finns bland annat Dr Maithili Sashindranath från Indien som forskar på CD39 och dess roll i inflammation och trombos, Dr. Ting-Yi Wang från Kina som utforskar nanopartiklar för läkemedelsleverans och Dr. Be'eri Niego från Israel som är expert på fibrinolysen och dess effekter på hemostas och immunitet. Den stora blandningen av olika expertiser och kulturer känns som en mycket fertil grogrund för kreativa idéer, och jag räknar med att det bara är en tidsfråga innan den där hisnande, karriärvägorande snilleblixten ska slå ned i mig med...

Mitt forskningsprojekt handlar om att undersöka hur blockering av trombinreceptorn PAR4 på trombocyternas yta påverkar proppbildningen i olika prekliniska trombosmodeller. Hitintills har jag främst arbetat med olika experimentella modeller där blod transporteras ex vivo genom flödeskammare som har ytbehandlats för att efterlikna en skadad kärlvägg. Med hjälp av fluorescensmikroskopi kan vi kartlägga flera olika relevanta experimentella parametrar såsom fibrinbildning, trombocytackumulering och trombinaktivitet parallellt. Våra resultat tyder på att just PAR4 verkar vara betydelsefull för trombocyternas koagulationsstimulerande aktivitet, och att blockering av denna receptor ger en kraftfull minskning av fibrinbildningen, vilket skulle kunna vara eftersträvänsvärt vid behandling av trombosjukdomar.



Exempel på proppmodell som jag använder i min forskning. En kärlskada induceras i en mesenterisk ven i en levande mus med hjälp av en kraftfull laser, varefter proppupbyggnaden studeras i realtid med konfokalmikroskopi. Med hjälp av fluorescensmarkörer kan vi visualisera både fibrinbildning (rött), generell trombocytansamling (blått moln) och enskilda trombocyter i tromben (grönt).

De senaste veckorna har vi börjat använda en djurmodell där en kärlskada induceras i möss med en kraftig laserpuls och trombosupbyggnaden sedan studeras i realtid med hjälp av s.k. intravital mikroskopi. Modellen har etablerats av en annan exilsvensk, Dr. Pia Larsson, som till vardags forskar på Wallenberglaboratorier för kardiovaskulär- och metabolforskning i Göteborg, men som gör en forskningsvistelse i Melbourne för att utvärdera antitrombotiska substanser som har utvecklats av hennes grupp baserat på valproats profibrinolytiska effekter. Jag försöker använda Pias in vivomodell och applicera en teknik som vi har utvecklat i Linköping, där vi färgar in en mindre andel av trombocyterna och sedan använder avancerade bildbehandlingsalgoritmer för att identifiera och spåra en-skilda trombocyter i en växande propp. På så sätt kan vi få ut extremt detaljerad information om hur olika behandlingar påverkar parametrar såsom trombocytdensitet, embolisering etc.

Jag har ju släpat med mig min familj bestående av fru och två barn hit också, och till min stora lättnad är de allesammans stormförtjusta över miljöombytet. Barnens skola är härlig storstadsbohemisk med köksträdgård, höns, betongdjungel och graffitti i en för staden mycket karakteristisk blandning. Min fru verkar inte heller ha något emot ett lugnare år som avbräck från livspusslet hemma i Sverige.

Jag vill avslutningsvis tacka Region Östergötland, Hjärt-Lungfonden och Linköpings Läkaresällskap som har gett mig de ekonomiska förutsättningarna för att företa detta äventyr!

Niklas Boknäs



Chefs- & ledarutveckling för hematologer och onkologer

Svensk Förening för Hematologi och Svensk Onkologisk Förening tagit initiativet till ett kvalificerat utvecklingsprogram för specialistläkare. Följande 12 hematologer kommer att gå programmet.

Erik Ahlstrand, Universitetssjukhuset Örebro, Stefan Deneberg, Karolinska Universitetssjukhuset, Thomas Erger, Universitetssjukhuset Linköping, Kajsa Jönzén, Hudiksvalls sjukhus, Christian Kjellander, Karolinska Universitetssjukhuset, Maria Liljeholm, Norrlands Universitetssjukhus, Maria Ljungqvist, Karolinska

Universitetssjukhuset, Kristina Sonnevi, Karolinska Universitetssjukhuset, Maria Strandberg, Sundvalls Sjukhus, Tobias Svensson, Akademiska Sjukhuset, Johan Theander, Skånes Universitetssjukhus, Lund, Lovisa Wennström, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Underhållsbehandling med REVLIMID® (lenalidomid) ger en totalöverlevnad på mer än 9 år, vilket är ett nytt riktmärke för överlevnad, vid myelombehandling^{1,2}

Rekommendation
i nationellt
vårdprogram
för myelom³

REVLIMID® som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation¹

Median totalöverlevnad [95% CI]¹

Revlimid

9.3 år

Placebo

7.0 år

HR 0.61 (95 % CI 0.46–0.81); p<0.001

Anpassad av Celgene
Uppföljningstid 91 månader

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Revlimid® (lenalidomid), hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg
ATC kod: L04AX04, Rx, F,

Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar. **Indikation:** Multipelt myelom: Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Myelodysplastiskt syndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellslymfom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbingar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, bronkit, njursvikt, leversvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboembolism. Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, "tumour flare reaction"). Förvärdad hemofili. Perforationer i magtarmkanalen. Sepsis. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. **Produktresumén uppdaterad:** 2017-09-18. NS-REV180011 03/2018

1. REVLIMID Produktresumé 2017, www.fass.se; 2. Holstein S, et al. Lancet Haematol. 2017 Sep;4(9):e431-e442;
3. <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/vardprogram/nationellt-vardprogram-myelom.pdf>



Celgene AB Kista Science Tower
Besöksadress: Färögatan 33 | 164 51 Kista
Tel: 08-703 16 00 | E-post: medinfo.se@celgene.com | www.celgene.se



Innate Killer Summit 2018

Nedan följer en rapport från årets Innate Killer Summit i San Diego 27-29 mars. Ett möte inriktat mot immunterapi som använder sig av det medfödda immunförsvaret (innate immune cells). Syftet är att skapa en mötesplats mellan industri och akademi inom området, och domineras för närvarande helt av immunterapi kopplat till Natural Killer (NK)-celler.

Tack vare CAR-T-cellerterapiens genombrott genomgår NK-cellerterapiområdet just nu en mycket snabb utveckling. NK-cellen som har en rad funktioner för kunna avdöda tumörceller upptäcktes redan på 70-talet av Kiessling, men först nu har kunskapen kring NK-cellernas funktion nått en tillräckligt detaljerad nivå för att man ska kunna förstå hur cellerna skall kunna användas på det mest effektiva sättet för cellterapi.

NK-celler och T-celler har kompletterande funktioner i immunförsvaret mot tumörer. T-cellers läsare av självantigen (HLA klass I) och NK-celler kan aktiveras när tumörcellen försöker fly denna kontroll genom att nedreglera HLA klass I, en mekanism som kallas "missing self" (Ljunggren et al.). En annan viktig funktion NK cellen har är att via CD16 utöva antikroppsberoende avdödning (ADCC). På senare år har funktionen hos olika NK-celler kartlagts. En ur cellterapi extra intressant subtyp är så kallade adaptiva NK-celler som bara finns hos CMV-positiva individer. Dessa celler är extra potenta att utföra avdödning genom "missing self" och ADCC.

Nedan följer några glimtar från mötet som speglar olika aspekter av NK cellers funktion

Mötet inleddes med en workshop kring kliniska prövningar inom området cellterapi. Representanter från

FDA redogjorde för det amerikanska systemet och en forskare från Nederländerna för det europeiska. Efter som cellterapiområdet fortfarande är i sin linda råder fortfarande en viss osäkerhet kring vilka effektmått som skall användas och hur olika frisläppningskriterier bör utformas. Regelverket för ATMP, ett regelverk som av vissa uppfattas som alltför strikt för cellterapi, då det har sitt ursprung ur är utvecklat från det regelverk som används för utveckling av syntetiska läkemedel och därför inte alltid passar för cellterapiområdet. FDA har löst detta genom att inta en mycket resonabel inställning och erbjuder extensiv rådgivning i samband med ansökan om prövning. I Europa är det upp till varje land att utveckla ATMP-regelverket och det svenska läkemedelsverket LMV har nu sedan en tid ett liknande system

med rådgivande möten vilket är en stor hjälp för oss som vill bedriva akademiska studier på området.

Robin Parihar från Baylor College of Medicine ledde den andra delen av workshoppen och höll en mycket bra föreläsning om sitt forskningsområde som behandlar den immunoregulatoriska miljön i solida tumörer. Immunterapi mot solida tumörer möter fler hinder än hematologiska "liquid tumors" som generellt är mer lättåtkomliga för im-

munterapi. Förutom regulatoriska immunceller, T regs, Myeloida suppressorceller(MDSCs) och M2 makrofager bidrar tumörassocierade fibroblaster(TAFs), endoteliala celler (TAECs) till att skydda tumörcellerna från immunologisk attack. Nya rön inom det heta forskningsfältet metabolism har visat att enzym som bryter ner arginin och tryptofan minskar NK cellers proliferation och livslängd och att hypoxi som leder till laktatbildning, produktion av prostaglandin E2 och adenosin, faktorer som alla visat sig ha hämmande effekter på NK celler. Läkeme-

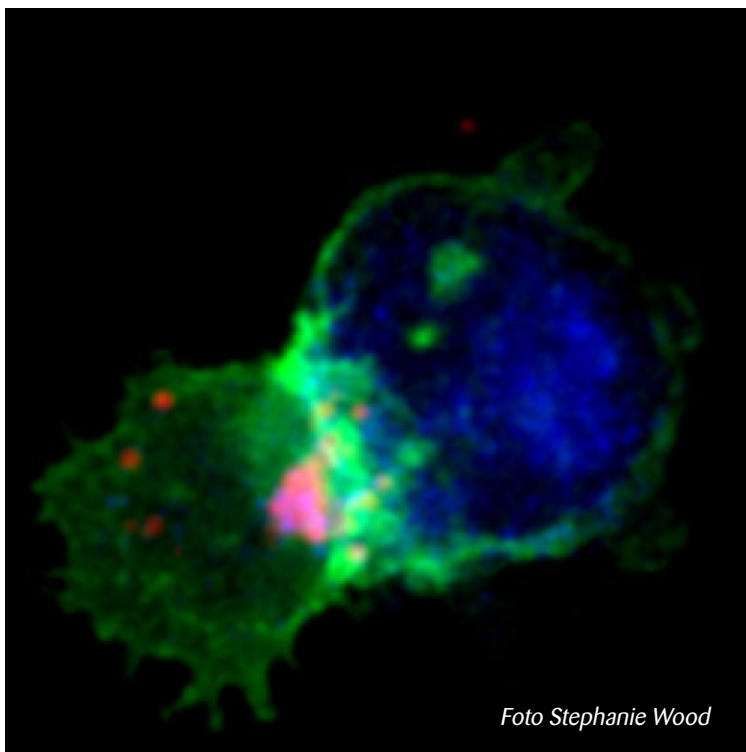


Foto Stephanie Wood

del som reverserar den immunregulatoriska miljön är under ständig utveckling med PD1/PDL1 och CTLA4-hämmare som de främsta exemplen men även gamla metoder som CY/Flu, Gemcitabine och ATRA har visat påverka olika komponenter i den immunregulatoriska miljön vilket sannolikt är en viktig faktor för att dessa behandlingars effekt. Överskott av MDSCs har identifierats som en viktig orsak till CAR-T-behandling mot solida tumörer misslyckas. NK-cellerterapi har visat sig kunna slå ut MDSCs och Parihar leder nu ett forskningsprojekt där han planerar att ge NK-celler före CAR-T cellterapi mot tumörer med hög MDSC-infiltration för att öka effekten av CAR-T. Huruvida samma sak går att tillämpa mot "liquid tumors" återstår att studera.

En stor andel av företagen inom fältet sysslar nu med att utveckla CAR-NK från olika ursprungsmaterial för att kunna skapa produkter som går att använda direkt för behandling "off-the-shelf". NK-celler kan numera produceras från navelsträngsblod/cord blood, NK-cellinjen NK92, pluripotenta stamceller; embryonala (hESC) eller inducerade (iPSC). Fördelen med att producera NK-celler från stamceller är att man kan skapa en skraddarsydd cell i stora mängder. Fördelar med CAR-NK jämfört med CAR-T är att celltypen är bättre på att skapa en inflammatorisk miljö som rekryterar fler autologa celler till tumören som kan bidra till antitumoral effekt. Man kan tänka sig att en CAR-NK skulle kunna användas i kombination med en CAR-T för att kunna förstärka effekten. CAR-NK anses också kunna ha lägre toxicitet än CAR-T och en rad jämförelser mellan CAR-T och NK-CAR pågår för närvarande för att hitta det optimala användningsområdet.

Med CB kan HLA-matchade celler användas vilket minskar avstötningen av produkten. Skraddarsydda iPSC/hESC kan å andra sidan konstrueras så att de helt undviker rejektionsmekanismerna (Stealth cells), men denna idé är ännu oprövad kliniskt.

MD Anderson har sedan flera år ett NK-cellerterapi program där man expanderar NK celler i stora mängder från CB med hjälp av IL-21 uttryckande feeder cells. Nu har man även kliniska studier av CAR19-NK som också är utvecklade från CB. Kathy Rezwani som leder projektet presenterade en fas I/II-studie mot refraktära B-cells maligniteter i återfallssituation. Dostitrering pågår och flera gynnsamma svar har observerats. Toxiciteten har varit låg.

FATE therapeutics är det företag som har bredast pipeline inom området. Flera studier pågår med adaptiva NK-celler. En studie med dessa FATE100-celler riktar sig mot refraktär AML, en annan mot ovarialcan-

cer och i en tredje studie som ännu inte startat tänker man sig att använda cellerna för att ge celler parallellt med tumöraktiva antikroppar för ett förstärka ADCC-effekten hos patienter med solida tumörer. Man har också ett brett iPSC-program där FATE500 är en ren NK-cell, FATE 516 en NK med högaffinitets-CD16 som kan binda antikroppar och därigenom förstärka ADCC. FATE538 är samma typ av cell men specialdesignad för att kunna användas med Daratumumab. Eftersom NK normalt uttrycker CD38 är Dara toxisk mot NK. FT538 iPSC saknar CD38 vilket möjliggör samtidig beh med NK och Dara vilket bör potentiella den redan god effekten mot myelom. Man har också flera iPSC CAR-NK under utveckling. Vi kommer under året att i samarbete med FATE utveckla en annan cellprodukt FATE100-E där vi vill expandera adaptiva NK med en helt ny metod för att kunna ge "missing-self" NK till patienter med refraktär AML och MDS med mål att kunna ta patienten till en allogen stamcellstransplantation.

Många utmaningar kvarstår inom NK-cellerterapiområdet. NK-celler anpassar sig snabbt till nya miljöer så det gäller att bibehålla cellen aktiv så länge som möjligt, minska rejektionen av HLA-mismatchade celler, få tillräckligt många celler att nå tumören, och inte minst göra tumörcellerna så känsliga och immunogena som möjligt med hjälp av rätt konditionering och rätt checkpointblockad.

Inom några år hoppas vi veta mer om hur vi ska använda NK-cellernas kraftfulla tumöravdödande effekt i klinisk vardag.

Tack till SFH för resebidrag till denna intressanta konferens!

Andreas Björklund, Karolinska Universitetssjukhuset

Hematologiska publikationer i Lancet Oncology/Hematology från svenska forskare av studier ledda från Skåne

Johan Richter är en av huvudprövarna i EURO-SKI, en pan-europeisk stoppstudie vid KML med över 800 patienter inkluderade och mer än 200 av dessa från Norden. Den konfirmerar tidigare mindre stoppstudier som visar att cirka hälften av TKI-behandlade KML-patienter med djupt molekyllärt svar kan avsluta sin behandling utan återfall.



Denna studie är den första som visar att mer exakta kriterier för att stoppa behandlingen kan definieras med prognostisk modellering för att förutsäga behandlingsfri remission vid 6 månader i en stor patientgrupp. I multivariatanalys var behandlingstid med TKI, interferonförbehandling och duration av MR4 innan stopp signifikant associerade med framgången för imatinibavbrott. Djup molekyllär responsduration hade störst effekt på framgången av behandlingsavbrott, med en årlig ökning på ungefär 3 % av sannolikheten för att kvarstå i större molekyllär remission vid 6 månader över den observerade tidsperioden. Med tanke på endast läkemedelspriset (före introduktion av generisk imatinib) sparade avbrott i imatinibbehandling 22 miljoner euro. I Sverige sparades drygt 40 miljoner kronor i kostnader för TKI-läkemedel på deltagande i studien. Detta är netto, dvs hänsyn är tagen till extra kostnader för tätare sjukvårdsbesök och PCR-analyser. Studien kommer att utgöra grund för kommande europeiska (ELN) och svenska riktlinjer för avslutande av KML-behandling (Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Susanne Saussele*, Johan Richter*, Joelle Guilhot* et al. *Equal contribution, Lancet Oncol May 4 2018 e-pub ahead of print).

Johan har helt korrekt påpekat att denna typ av studie är helt beroende av alla aktiva prövare. Följande svenska prövare/centra deltog i studien; Ulla Olsson-Strömberg, Martin Höglund, Stina Söderlund, Sören Lehmann, Per Ljungman, Leif Stenke, Lotta Ohm, Johan Richter, Tomas Ahlgren, Marja Ekblom, Elena Holm, Anna Lübking, Kourosh Lotfi, Arta Dreimane, Claes Malm, Berit Markevörn, Mats Björeman, Kristina Myhr-Eriksson och Anders Sjölander.

Mats Jerkeman har lett PHILEMON, en nordisk multicenter öppen fas 2 -studie, där patienter i åldrarna 18 år eller äldre med återfall av eller refraktärt MCL som tidigare hade behandlats med minst en rituximabinnehållande regim inkluderades. Behandlingen delades in i en induktionsfas av 12 cykler om



28 dagar med alla tre läkemedel och en underhållsfas med endast ibrutinib och rituximab (cykleltid 56 dagar), givet till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. I induktionsfasen fick patienterna intravenöst (375 mg/m²) eller subkutant (1400 mg) rituximab en gång i veckan under cykel 1 och därefter en gång var 8:e vecka. Ibrutinib (560 mg en gång dagligen) gavs till patienter varje dag i cykeln, medan lenalidomid (15 mg en gång dagligen) gavs på dag 1-21. Primär endpoint var ORR Studien pågår, men inkluderar inte längre patienter. Mellan 30 april 2015 och 1 juni 2016 rekryterades 50 patienter vid tio centra i Sverige, Finland, Norge och Danmark. Vid en median uppföljning av 17,8 månader hade 38 (76 %, 95 % CI 63-86) patienter ett svar (ORR), inklusive 28 (56 %, 42-69) patienter som hade ett komplett svar och tio (20 %, 11-33) som hade ett partiellt svar. De vanligaste grad 3-4 biverkningarna var neutropeni (hos 19 av 50 patienter, 38 %), infektioner (hos 11 patienter, 22 %) och kutan toxicitet (hos sju patienter, 14 %). Det noterades tre behandlingsrelaterade dödsfall under studien, två på grund av sepsis och en på grund av emboliskt stroke. Resultaten ger således preliminära belägg för att trippelkombinationen av ibrutinib, lenalidomid och rituximab är en aktiv behandling hos patienter med återfall eller refraktärt mantelcelllymfom som bör utvärderas i en prospektiv randomiserad kontrollerad studie. Mats och Anna Laurell i Uppsala samt deras medarbetare har inkluderat 16 av dessa 50 patienter (Jerkeman M et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial, Lancet Hematol Mar;5(3):e109-e116).

In your seat, at your convenience

Janssen iON brings you exclusive moments from the EHA congress

Janssen Oncology brings you iON, a digital initiative that allows you to tune into key EHA updates from the comfort of your home or practice, including webcasts with leading Haematology experts. **Sign up today.**



ION KICKS OFF AT EHA 2018, STOCKHOLM, 14th–17th JUNE

SIGN UP FOR ION@EHA, VISIT <http://inform.janssen-emea.com/iON-SE>

SCAN THE QR CODE USING THE CAMERA ON YOUR IPHONE
OR A QR READER ON YOUR ANDROID PHONE



Avhandlingar

Khadija Abdulkarim (Kungälv/Göteborg) har disputerat på avhandlingen "Population based long-term follow up of patients with myeloproliferative neoplasms: Complications and prognosis".

Patienter med MPN sjukdomar löper hög risk för vasculära komplikationer och kan transformera till AML. Populationsbaserade studier som belyser dessa problem är relativt få i antal. Syften med avhandlingen var att undersöka risken för AML-utveckling i subtyper av MPN, att bestämma huruvida kliniska och benmärgsfynd vid diagnos har någon inverkan på överlevnad och vasculära komplikationer vid PV och ET, att hitta prognostiska verktyg baserade på kliniska fynd hos ny diagnostiserade PV patienter, samt att beskriva "real world data" hos dessa patienter. Den första och den tredje studien var baserad på patienter från både Göteborg och Côte d'Or, Frankrike, den andra studien var befolkningsbaserad från Göteborg och den fjärde studien utgick från det nationella MPN-registret.

I delarbete I med en medianobservation på 15 år dokumenterades att 7 % (56 av 795) patienter med PMPN transformerades till AML. Den årliga risken för AML-transformationen var signifikant högre vid MF (1,09 %) jämfört med den för ET (0,37 %) och PV (0,38 %); ($p = 0,02$ respektive $p = 0,002$). Sex av patienterna som utvecklade AML hade aldrig behandlats med cytoreduktiva medel och två hade enbart behandlats med interferon, vilket ytterligare belyser den inneboende risken för transformation som MPN sjukdomen i sig medför. Vid MF var den genomsnittliga tiden från diagnos till AML 42 ± 33 månader, signifikant kortare än för både PV och ET (88 ± 56 och 76 ± 57 månader, $p = 0,0075$ respektive $p = 0,027$). Tiden från diagnos till AML-transformation verkar vara en kontinuerlig variable för alla tre MPN-entiteterna. Den genomsnittliga överlevnaden för patienter som utvecklade AML var $4,6 \pm 5,5$ (intervall 0-28) månader och skilde sig inte med avseende på de tre undertyperna av MPN.

I delarbete II noterades att patienter med PV hade en signifikant kortare överlevnad jämfört med den svenska befolkningen (HR 1,66; CI: (1,38-1,99); $p < 0,001$). Patienterna med ET hade däremot inte någon signifikant skillnad i överlevnad (HR 1,23, 95 % CI 0,97-1,51, $p = 0,089$). Ett lägre Hb vid diagnos av ET predikerade för en sämre överlevnad ($p = 0,0281$), medan patienter med PV med mjältförstoring vid diagnos hade en kortare



överlevnad ($p = 0,037$). Hos patienter med ET var risken för transformation till antingen MF eller AML signifikant associerad med låg hemoglobinkoncentration och högt antal vita celler vid diagnos ($p = 0,0037$ respektive $0,0306$). Ett ökat retikulinnehåll och hypercellularitet i benmärgen vid diagnos var också oberoende riskfaktorer ($p = 0,0359$ respektive $0,0103$). En reflexion från redaktionen är förstås att dessa patienter kanske hade prefibrotisk myelofibros och inte genuin ET? Splenomegali förutspådde dålig överlevnad vid PV ($p = 0,037$), risken för transformation till MF eller AML hos patienter med PV var signifikant associerad med mjältförstoring och ökning av retikulinhalt i benmärg ($p = 0,0028$ respektive $0,0164$).

I delarbete II studerades 327 PV patienter. Relativ överlevnad var 72 % 10 år efter diagnos, och 46 % efter 20 år. I multivariatanalys identifierades oberoende riskfaktorer vid diagnos för överlevnad hos PV-patienter i form av ålder > 70 år, $LPK > 13 \times 10^9/L$ och trombotisk händelse. Patienter utan någon av dessa riskfaktorer hade en 10-årig relativ överlevnad (RS) jämfört med befolkningen på 84 %, jämfört med 59 % och 26 % hos patienter med en och två, respektive tre riskfaktorer.

I den fjärde studien visades att vasculära komplikationer föregick MPN-diagnos hos 35 % av ET och 37 % av PV patienter. Då MPN registret ej innehåller tidpunkt för trombos genomfördes en noggrann journalgenomgång av alla patienter från Göteborg, Kungälv, Uddevalla och

Södersjukhuset. Av dessa 702 patienter hade 21 % av patienter haft en trombos innan diagnos som kunde relateras till MPN sjukdom. Multivariatanalys identifierade lågt hemoglobin som en riskfaktor för tromboemboliska komplikationer vid PV ($p = 0,012$). Anledningen till detta oväntade fynd är inte helt klarlagt och kan vara multifaktoriellt. Man fann en korrelation mellan lågt Hb och leukocytyos, en faktor som i många studier visats vara

Alexandra Albertsson (Lund) har disputerat på avhandlingen "Mantle cell lymphoma strategies in primary treatment"

I delarbete I var målet var att utvärdera och jämföra behandlingsresultatet i förhållande till prognostiska faktorer och förstahandsbehandling hos patienter med MCL i en populationbaserad kohort. Uppgifterna samlades in från svenska och danska lymfomregister från perioden 2000 till 2011. Totalt 1389 patienter diagnostiserades med MCL. Under denna period ökade den åldersstandardiserade incidensen MCL, mest framträdande bland män. Överlevnad visade sig öka under perioden, med en signifikant högre 3-års OS hos patienter diagnostiserade 2006-2011 på 61 % jämfört med patienter diagnostiserade 2000-2005 (51 %). Manligt kön associerades med sämre OS i multivariatanalys (hazard ratio [HR] 51.36; $p < 0.002$). Fyrtiotre (3,6 %) patienter med stadium I-II-sjukdom emottog strålbehandling i kurativt syfte och uppvisade en 3-års OS på 93 %. Tjugonio (2,4 %) patienter följde en "watch-and-wait" strategi och hade en 3-års OS på 79,8 %. Bland patienter som fått systemisk behandling var rituximab ($n = 766$; HR 0,66; $P < 0,001$) och autolog stamcellstransplantation ($n = 273$; HR 0,55; $P < 0,004$) oberoende associerade med förbättrad OS i multivariatanalys. Behandling med rituximab behöll således en prognostisk inverkan på överlevnad oavsett kön, MIPI, kemoterapi och ASCT. Hos patienter som ej högdosbehandlades visades att CVP var förknippad med sämre överlevnad jämfört med såväl CHOP som klorambucil.

Eftersom det uppenbart inte finns någon etablerad standardbehandling för äldre patienter med MCL bestod delarbete II av en multicenter, öppen, fas 1/2-provning där tillägget av lenalidomid (LEN) till rituximab-bendamustin (R-B) utvärderades som förstahandsbehandling. Patienter > 65 år med obehandlad MCL med stadium II inkluderades. Primära endpoints var maximalt tolererbar dos (MTD) av LEN och progressionsfri överlevnad (PFS). Patienterna fick 6 cykler var fjärde vecka av L-B-R (L D1-14, B 90 mg/m² IV, dag 1-2 och R 375 mg/m² IV, dag 1) följt av singel LEN (dag 1-21 var fjärde vecka, cykel 7-13). 51 patienter med en medianålder på 71 år inkluderades

relaterad till trombosrisk vid PV. Patienter med lägre Hb kan också ha haft sin sjukdom under längre tid, sk "masked PV". Slutligen kan patienter med högre värden ha haft mer symptom och därför sökt vård tidigare. Vid ET var ålder > 65 år, LPK $> 12 \times 10^9/L$ och närvaron av JAK2 V617F-mutationen oberoende riskfaktorer ($p = 0,0004$, $p = 0,0038$ respektive $p = 0,0016$).



mellan 2009 till 2013. I fas 1 definierades MTD för LEN som 10 mg i cykel 2-6, och LEN utelämnades i cykel 1. Efter 6 cykler var CR 64 % och 36 % var MRD-negativa. Vid en median uppföljningstid på 31 månader var median PFS 42 månader och 3-årig överlevnad var 73 %. Infektion var den vanligaste icke-hematologiska grad 3-5 biverkan och inträffade hos 21 (42 %) patienter. Opportunistiska infektioner uppträdde hos 3 patienter; 2 Pneumocystis carinii lunginflammation och 1 cytomegalovirus retinit. Andra primära maligniteter (SPM) observerades hos 8 patienter (16 %). Lenalidomid kunde således kombineras säkert med R-B när medlet tillsätts från den andra cykeln hos patienter med MCL och associerades med en hög grad av CR och molekylär remission. Dock observerades en hög grad av allvarliga infektioner och ett oväntat högt antal SPM, vilket kan begränsa dess användning.

I delarbete III undersöktes resultatet av 46 patienter från den nordiska MCL4-studien som beskrivs i delarbete II i relation till genetiska avvikelser, undersökt med NGS. Mönstret av genetiska förändringar av studerade gener visade ett liknande mönster som tidigare beskrivet. Minst en förändring upptäcktes hos 64 % av patienterna och av dessa hade 32 % mer än en förändring ($n=2-4$). TP53 aberrationer upptäcktes hos 12 patienter (33 %), varav 9 hade deletion och 6 hade mutationer, följaktligen hade 3 patienter både deletion och mutation. Förekomsten av TP53-aberration var associerad med betydligt sämre resultat.

Vid en median FU på 45 månader var median OS i TP53-muterade fall 25 månader (95 % CI: 7-43) jämfört med 69 månader (95 % CI: 67-71) hos icke-muterade fall och median PFS var 10 månader (95 % CI: 0-23) jämfört med 42 månader (95 % CI: 22-62). Ingen av patienterna i den TP53-muterade gruppen uppnådde MRD-negativitet under behandlingen. CDKN2A mutation visade en trend med sämre utfall men ingen av övriga mutationer uppvisade prognostisk inverkan. Resultaten bekräftade den dåliga prognostiska effekten av TP53 mutationer, trots tillsatsen av lenalidomid till BR. Försök att utvärdera nya läkemedel/metoder i relation till TP53-status är således högst motiverade.

Christian Scharenberg (Skövde/Stockholm) har disputerat på avhandlingen "The mutational landscape and microenvironment in myelodysplastic syndromes with deletion of chromosome 5q".

En hög andel patienter med lågrisk del (5q) MDS svarar på lenalidomidbehandling, men mer än 40 % av patienterna har utvecklat AML fem år efter behandlingens början. I denna avhandling karakteriserades MDS-stamceller och benmärgsmikromiljön vid lågrisk del (5q), och studerades huruvida vissa somatiska mutationer är associerade med sjukdomsprogression.

I delarbete 1 isolerades stam- och progenitorceller från låg risk patienter genom flödescytometrisk sortering av celler, och man karakteriserade dessa populationer funktionellt och molekylärt. Genom FISH analyser fastställdes att de distinkta stam- och progenitorcellerna var klonalt involverade. Detta möjliggjorde bestämning av den hierarkiska organisationen av del (5q) MDS som liknade den i friska stamceller (SC). Alla identifierade somatiskt förvärvade genetiska lesioner kunde spåras tillbaka till distinkta MDS-SC, vilket fastställde deras distinkta förökningsfunktion in vivo. Hos patienter med isolerade del (5q) -MDS föregick förvärvet av del (5q) olika återkommande "driver" mutationer. Sekventiella analyser avslöjade genetisk utveckling i MDS-SC och MDS-progenitorer före leukemisk transformation. Dessa fynd gav slutgiltiga bevis för förekomsten av sällsynta humana MDS-SCs in vivo, vilket kan ha omfattande konsekvenser för riktad terapi i kliniken.

I delarbete II detaljstuderades mekanismerna som ligger till grund för sjukdomsprogression, som förutom detektion av små TP53-muterade subkloner vid diagnos fortfarande är oklara. En longitudinell kohort av 35 patienter med låg- eller intermediär-1-risk del (5q) studerades där

I delarbete IV studerades BTK1-hämmaren ibrutinib som är mycket aktiv vid MCL, men även kan hämma svar på anti-CD20 mAb vilket har föreslagits av tidigare studier vid KLL. Anti-CD20 opsoniserade MCL-celler odlades med PBMC, förbehandlades med ibrutinib ± lenalidomid och analyseras med flödescytometri för utvärdering av celldöd. Denna reducerades med ibrutinib vid 0,5 (25 %, $p = 0,0023$) och 0,1 (48 %, $p = 0,003$) μM med rituximab respektive obinutuzumab, men ökade inte med tillägg av lenalidomid. Dessutom var obinutuzumab associerat med högre hastighet av celldöd jämfört med rituximab. In vitro-modellen visade alltså att ibrutinib negativt påverkar anti-CD20-inducerad celldöd, som inte reverseras av lenalidomid. Studier av sekventiell administrering och selektiva BTK-hämmare kanske kan avslöja den optimala kombinationen av nya läkemedel vid MCL.



22 var behandlade med lenalidomid medan 13 ej erhölet sådan behandling MDS-SC och progenitorceller undersöktes med gensekvensering av mutationsmönster, och förändringar i benmärgsmiljön evaluerades. Alla 13 patienter med sjukdomsprogression identifierades genom ett begränsat antal mutationer i TP53, RUNX1 respektive TET2, medan PTPN11 och SF3B1 mutationer uppträdde i en patient vardera. TP53-mutationer hittades hos sju av nio patienter som utvecklade akut leukemi, samtliga behandlade med lenalidomid, och dokumenterades vara närvarande i det tidigaste provet ($n = 1$) eller förvärvades under lenalidomidbehandling ($n = 6$). I motsats härtill var analys av mikromiljö och MDS-SC och progenitorceller av begränsat prognostiskt värde. Baserat på dessa data förespråkas en prospektiv

studie för att i ett större antal fall undersöka om detekteringen av sådana mutationer före och efter lenalidomidbehandling kan vägleda kliniskt beslutsfattande. Tills vidare rekommenderas regelbunden mutationsanalys hos patienter som behandlas med lenalidomid då risken för progression således är associerad med en begränsad uppsättning av mutationer.

I delarbete III undersöktes huruvida mikromiljön är störd eller bara en "bystander" vid MDS, en länge debatterad fråga inte bara för MDS utan för myeloida sjukdomar i allmänhet. Jämförelse av genuttryck i odlade mesenkymala stromaceller från del (5q) och normala individer visade inga signifikanta skillnader. Benmärgsbiopsier hos del (5q) MDS-patienter före och under lenalidomidbehandling avslöjade signifikant högre densitet av mikrokärl (MVD) i del (5q) MDS jämfört med normala kontroller. Hos alla analyserade patienter minskade MVD under lenalidomidbehandling, och ökade igen vid terapeutiskt misslyckande. Andra analys avslöjade inga kvantitativa skillnader i uttrycket av MSC-markörer mellan del (5q) MDS och normal benmärg, vilket tyder på att lenalidomids huvudsakliga terapeutiska effekt är oberoende av påverkan av den cellulära sammansättningen av mikromiljön. Eftersom onormala megakaryocyter med hypo-

loberade kärnor utgör ett av kännetecknen för del (5q) MDS och eftersom megakaryocyter nyligen har blivit implicerade som viktiga nischceller i regleringen av HSC studerades megakaryocyter som en komponent i den icke-mesenkymala nischen vid MDS. Man fann klara bevis för att den patognomona hypoloberingen är direkt associerad med del (5q) aberrationen. Trots att lenalidomid ledde till kompletta kliniska och cytogenetiska svar kvarstod de patologiska megakaryocyterna med hypoloberade kärnor hos alla patienter. Slutligen observerades ett högklonalt engagemang i megakaryocytoprogenitorer (MEP) talande för att hela megakaryocytilinjen från HSC till MEP till megakaryocyter kan vara resistent mot behandling med lenalidomid.

I nästa nr av OHE kommer du att kunna läsa om avhandlingar av som försvarats efter detta nummers pressläggning. **Hege Gravidahl Garelius** (Göteborg) har en avhandling som handlar om EPO användning i Europa samt olika aspekter på sekundär AML. **Elisabeth Székely** (Lund) disputerar på en avhandling om primärbehandling och prognostiska faktorer vid follikulära och storcelliga lymfom. **Det finns säkert fler nyligen försvarade eller kommande avhandlingar – hör av er!**



Mozobil® (plerixafor)

MOZOBIL® (plerixafor), 1,2 ml injektionsvätska, lösning 20 mg/ml, Rx, EF, L03AX16. **Indikationer:** Mozobil är indicerat för att i kombination med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos vuxna patienter med lymfom och multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera. **Dosering:** Rekommenderad daglig dos är 20 mg fast dos eller 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger ≤ 83 kg, 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger > 83 kg. Mozobil ska administreras via subkutan injektion 6 till 11 timmar före initiering av aferes och efter 4-dagars förbehandling med G-CSF. Effekt och säkerhet hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. **Varningar och försiktighet:** Mozobil i kombination med G-CSF ökar antalet cirkulerande leukocyter liksom hematopoietiska stamcellspopulationer. Antalet vita blodkroppar ska övervakas under behandling med Mozobil. Klinisk bedömning ska ske vid administrering av Mozobil till patienter med neutrofilantal i perifert blod som överskrider $50 \times 10^9/l$. Trombocytopeni har observerats, alla patienter som får Mozobil och genomgår aferes ska övervakas avseende antalet trombocyter. Fall av anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har rapporterats. Vasovagala reaktioner, ortostatisk hypotension och/eller synkope kan inträffa efter subkutan injektion. För ytterligare information, se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Mozobil tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm tel+46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 10/2017. SASE.PLE.17.09.0287a(1)_OKT 2017



In relapsed or refractory (r/r) Hodgkin lymphoma (HL) and r/r systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL), as demonstrated in two phase 2, single-arm, open-label trials (N=102 for HL and N=58 for sALCL)^{1,2,3}

A phase III, international, multicentre, double-blind, randomised trial comparing Adcetris+ best supportive care (BSC) vs placebo + BSC (Adcetris N 165 vs Placebo 164= 329)^{5,6}

In R/R HL Post ASCT Consolidation^{5,6}:

3 years
61%

estimated PFS rate with Adcetris vs 43% placebo (Adcetris 95% CI 53-68; placebo 36-51)

In r/r HL post-ASCT^{1,2}:

75%
tORR

33%
CR

5 years
41%

estimated OS rate (95% CI: [31%, 51%])

40.5 months median OS (95% CI: [28.7, 61.9], median observation time of 35.1 months)²

In r/r sALCL^{1,4}:

86%
ORR

59%
CR

5 years
60%

estimated OS rate (95% CI: [47%, 73%])

(median observation time of 71.4 months from first dose (range 0.8-82.4))

• Ny indikation för CTCL

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling¹

• Konsolidering för Hodgkins Lymfom

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT^{1,5,6}

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.

2. Chen R et al. Blood 2016; 128(12): 1562-1566.

3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at ASH, Dec 2014, San Francisco, CA, USA.

4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego, CA, USA

5. Moscowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862

6. Sweetenham J et al. Poster no 3172, presented at ASH Dec 2015, Orlando, FL, USA

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikropps-konjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 15 december 2017

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare



Anna Ravn Landtblom (Stockholm) har publicerat sitt första arbete i en kommande avhandling om myeloproliferativa neoplasmer (MPN). Det rör sig om en stor populationsbaserad studie för att bestämma risken för ett brett spektrum av andra ma-

ligniteter hos patienter med MPN. Från nationella svenskt register återfanns 9379 patienter med MPN diagnosticerade mellan 1973 och 2009 och 35682 matchade kontroller, samt information om andra maligniteter, med uppföljning fram till 2010. Det visades en signifikant ökad risk för icke-hematologisk cancer med HR på 1,6 (95 % CI: 1,5-1,7). HR för hudcancer (icke melanom) var 2,8 (2,4-3,3), njurcancer 2,8 (2,0-4,0), hjärncancer 2,8 (1,9-4,2), endokrin cancer 2,5 (1,6-3,8), malignt melanom 1,9 (1,4-2,7), bukspottkörtelcancer 1,8 (1,2-2,6), lungcancer 1,7 (1,4-2,2) och huvud- och nackcancer 1,7 (1,2-2,6). HR för annan malignitet var liknande hos alla MPN-subtyper, kön och kalenderperioder för MPN-diagnos. Risken för

att utveckla hematologisk malignitet ökade också signifikant. HR för AML var 46,0 (32,6-64,9) och för lymfom 2,6 (2,0-3,3). Sammanfattningsvis ger studien ett robust befolkningsbaserat stöd för en ökad cancer-risk hos MPN-patienter. Orsakerna är ofullständigt kända pga att detta är en registerstudie, och är troligen multifaktoriella. Orsaker kan vara en inneboende benägenhet att utveckla malignitet, immunologiska effekter samt genomgången behandling. Det är viktigt att vara vaksam på symptom som kan tala för annan malignitet vid kontroller av MPN patienter (Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients, *Leukemia*. 2018 Jan 30, Epub ahead of print).

Malin Hultcrantz (New York/Stockholm) har bedömt risken för arteriell och venös trombos hos patienter med MPN jämfört med matchade kontroller. Samma kohort som nämnts ovan med data från 1987 till 2009 med uppföljning till 2010 studerades. HR för arteriell trombos bland patienter med MPN jämfört med kontroller vid 3 månader, 1 år och 5 år var 3,0 (95 % CI, 2,7 till

3,4), 2,0 (CI, 1,8 till 2,2) och 1,5 (CI, 1,4 till 1,6). Motsvarande HR för venös trombos var 9,7 (CI, 7,8 till 12,0), 4,7 (CI, 4,0 till 5,4) och 3,2 (CI, 2,9 till 3,6). HR var signifikant förhöjda i alla åldersgrupper och var liknande bland MPN-subtyper. Den 5-åriga kumulativa incidensen av trombos hos patienter med MPN visade en initial snabb ökning följt av mindre uttalade ökning under

uppföljningen. HR för venös trombos minskade under senare kalenderperioder, sannolikt återspeglade framsteg i klinisk hantering (Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study, *Ann Intern Med*. 2018;168:317-325).

Marie Lindgren (Kalmar) har studerat interferon-alfa (IFN-a) som ju är en effektiv behandling med sjukdomsmodifierande egenskaper vid MPN, men där det för närvarande saknas tydliga prediktorer för be-

handlingsresultat. Nyligen har associationsstudier vid kronisk hepatit C funnit ett starkt inflytande av genetisk polymorfism nära IL28B (IFNL3)-genen och svar på IFN-a-behandling. I denna studie har därför un-

dersökts den prognostiska effekten av IL28B rs12979860, rs8099917 och rs12980275 på IFN-a behandlingssvar vid MPN. 100 patienter med MPN behandlade med IFN-a utvärderades retrospektivt. Det

hematologiska behandlingssvaret på IFN- α jämfördes mellan patienter och korrelerade med genetiska variationer i IL28B. CC-genotypen av rs12979860 visades signifikant associerad med hematologiskt svar vid PV med ett komplett svar hos 79 % (CC) jämfört med 48 % (icke-CC),

($p=0.036$). Inget samband mellan genotyperna och behandlingssvaret på hydroxyurea hittades. Dessa resultat innebär således en effekt av IL28B-genotypen på resultatet av IFN- α -behandling i MPN, men associationen tycks ej tillräckligt diskriminerande för att idag kunna

användas för kliniska beslut (Genetic variation in IL28B (IFNL3) and response to interferon-alpha treatment in myeloproliferative neoplasms, Eur J Haematol. 2018 Jan 25, Epub ahead of print).

Dimitra Zacharaki (Lund) studerar huruvida ruxolitinib's kliniska effekter beror på inhibering av endast JAK2-muterade hematopoetiska stamceller (HSC), eller om ruxolitinib också påverkar benmärgstroma. Denna studie undersökte potentiella effekter av ruxolitinib på BM-mesenkymala stromaceller (MSC), som inte bara är potenta regulatorer av hematopoies utan också bidrar till fibros, från 10 friska givare

och 7 JAK2V617F-positiva MPN-patienter. Ruxolitinib inhiberade moderat tillväxten av friska donator-MSC (HD-MSC) och MSC från JAK2V617F + MPN-patienter (P-MSC) i kort- och långtidsanalyser. HD-MSC: s klonogena potential påverkades inte av ruxolitinib. JAK-STAT-signalering hämmades emellertid märkbart i både HD-MSC och P-MSC, där de senare visade högre uttryck av fibros-associerade och hematopoies-

understödjande gener. Vidare reducerade Ruxolitinib MSC-sekretion av MCP-1 och IL-6. Ruxolitinib påverkade alltså JAK2-signalering i MSC vid kliniskt relevanta doser, vilket sannolikt bidrar till normalisering av den inflammatoriska miljön vid MPN (Effects of JAK1/2 inhibition on bone marrow stromal cells of myeloproliferative neoplasm (MPN) patients and healthy individuals, Eur J Haematol. 2018 Apr 12, Epub ahead of print).

Pingnan Xiao (Stockholm) evaluerar mutationer av signalinducerad proliferationsassocierad gen 1 (SIPA1), ett RAP1-GTPas-aktiverande protein, som har rapporterats hos patienter med juvenil myelomonocytleukemi, en MDS/MPN sjukdom. Sipa1-brist hos möss leder till utvecklingen av åldersberoende MPN. Gruppen rapporterar att Sipa1 uttrycks i BM-stromaceller från människa och mus och nedregleras i dessa celler från patienter med MPN eller MDS/MPN vid diagnos. Genom att använda Sipa1-/- MPN musmodell finner man

att Sipa1 deletion orsakar fenotypiska och funktionella förändringar av BM mesenkymala stamceller och progenitorceller före initiering av MPN. Viktigt är att den förändrade Sipa1-/- BM nischen krävs för utveckling av MDS/MPN efter transplantation av normala hematopoetiska celler. RNA-sekvensering avslöjar en ökad inflammatorisk cytokinsignalering och dysregulerad Dicer1, Kitl, Angptl1, Cxcl12 och Thpo i Sipa1-/- BM-cellnischer. Data tyder således på att Sipa1-uttryck i BM-nischen är avgörande

för att bibehålla BM-nischhemostas. Dessutom möjliggör Sipa1-förlust inducerade BM-nischändringar sannolikt utvecklingen av klonal hematopoies vid hematologisk malignitet av denna typ, varför återställande av Sipa1-uttryck eller modulering av de involverade signalvägar eventuellt skulle kunna utnyttjas kliniskt (Sipa1 deficiency-induced bone marrow niche alterations lead to the initiation of myeloproliferative neoplasm, Blood Adv. 2018;2:534-548).

Nicola Guzzi (Lund) forskar kring pseudouridylering (Ψ) som är den mest omfattande och utbredda typen av RNA-epigenetisk modifiering i levande organismer. Emellertid är den biologiska rollen av Ψ fortfarande

dåligt förstådd. I denna studie visas att ett Ψ -drivet posttranskriptionsprogram styr translatorisk kontroll för att påverka stamcells "commitment" under tidig embryogenes. Mekaniskt modifierar och aktiverar

Ψ "writern" PUS7 och aktiverar ett nytt nätverk av tRNA-härledda små fragment (tRF) som riktar in på translationsinitieringskomplexet. PUS7-inaktivering i embryonala stamceller försämrar tRF-medierad translations-

reglering, vilket leder till ökad prote-
inbiosyntes och defekt specifikation
av germinallager. Anmärkningsvärt
är att dysregulering av denna post-

transskriptionsregulatoriska krets
försämrar hematopoetisk utveckling
och är vanligt vid aggressiva subty-
per av humana myelodysplastiska

syndrom (Pseudouridylation of tRNA-
Derived Fragments Steers Translational
Control in Stem Cells, Cell. 2018
Apr 4, Epub ahead of print).

Elin Bernson (Göteborg) stude-
rar interaktioner mellan killer-im-
munoglobulin-liknande receptorer
(KIRs) och deras HLA-klass I-ligan-
der som bidrar till reglering av NK-
celler och skyddar normal vävnad
från NK-cellangrepp. Humana KIR-
haplotyper innefattar gener som
kodar för främst hämmande recep-
torer (KIR A) eller aktiverande och
hämmande receptorer (KIR B). En
väsentlig del av människor saknar
ligander för hämmande KIR (iKIRs),
det vill säga en genotyp med avsak-
nad av ligand. KIR B/x och geno-

typ med avsaknad av ligand kan ge
upphov till potentiellt autoreaktiva
NK-celler. I denna studie bestämdes
NK-cellfenotyper och KIR/HLA-ge-
notyper hos 81 AML-patienter som
fick immunterapi med histaminhy-
droklorid och lågdos IL-2. Det obser-
verades att närvaron av autoreaktiva
NK-celler påverkade det kliniska
resultatet positivt, särskilt bland
patienter som hade funktionella
NK-celler som reflekterades av högt
uttryck av den naturliga cytotoxici-
tetsreceptorn (NCR) NKp46. Geno-
typanalyser föreslog att den kliniska

nyttan av högt NCR-uttryck var
begränsat till patienter med genotyp
med avsaknad av ligand och/eller en
KIR B/x-genotyp. Dessa data innebär
att funktionella NK-celler är signifi-
kanta anti-leukemiska effektorceller
hos patienter med KIR/HLA-genoty-
per som gynnar NK-cellautoreaktivi-
tet (Impact of killer-immunoglobulin-
like receptor and human leukocyte
antigen genotypes on the efficacy
of immunotherapy in acute myeloid
leukemia, Leukemia. 2017;31:2552-
2559).

Frida Ewald Sander (Göteborg) un-
dersöker en annan aspekt på samma
patientmaterial. Denna studie syf-
tade till att definiera funktionen
och dynamiken hos Foxp3 + CD-
25highCD4 + regulatoriska T-celler
Tregs under immunterapi med his-
tamin dihydroklorid (HDC) och låg-
dosinterleukin-2 (IL-2). Man önskade
bestämma Tregs potentiella effekt
på risken för återfall och överlevnad.
Gruppen observerade en uttalad ök-

ning av Treg-tal i perifert blod under
initiala cykler av HDC/IL-2. De acku-
mulerande Tregs liknade tymiskt
härledda naturliga Tregs (nTregs),
uppvisade förstärkt uttryck av CTLA-
4 och undertryckte cellcykelprolife-
rationen av konventionella T-celler
ex vivo. AML återfall kunde inte
prognostiseras av Treg-värden vid
behandlings början eller efter den
första behandlingen med HDC/IL-2.
Storleken på Treg-induktion minska-

de emellertid i efterföljande behand-
lingscykler. Vidare analyser antydde
att en minskad expansion av Tregs
vid senare behandlingscykler och en
kort Treg telomerlängd var signifi-
kant associerat med ett gynnsamt
kliniskt utfall. (Role of regulatory T
cells in acute myeloid leukemia pa-
tients undergoing relapse-preventive
immunotherapy, Cancer Immunol
Immunother. 2017;66:1473-1484).

Pablo Peña-Martínez (Lund) har
identifierat interleukin 4 (IL4) som
en selektiv inhibitor av AML-cell-
tillväxt och överlevnad i en cyto-
kinscreening med användning av
fluorescensmärkta AML-celler. RNA-
sekvensering av AML-cellerna avslö-
jade en IL4-inducerad uppreglering
av Stat6-målgener och anrikning av
apoptos-relaterade genuttryckssig-

naturer. I överensstämmelse med
dessa fynd fann man att IL4-stimu-
lering av AML-celler inducerade
Stat6-fosforylering och att påverkan
av Stat6 med användning av CRIS-
PR/Cas9 manipulation medförde
att celler blev delvis resistent mot
IL4-inducerad apoptos. För att utvär-
dera om IL4 hämmar AML-celler in
vivo uttrycktes IL4 ektopiskt i AML-

celler transplanterade till möss och
IL4 injicerades även i leukemiska
möss; båda strategierna resulterade
i undertryckande av leukemi-
cellsbörd och ökad överlevnad. I
synnerhet orsakade IL4-exponering
minskad tillväxt och överlevnad av
primära AML CD34 + CD38-patient-
celler från flera genetiska subtyper
av AML, medan normala stam- och

stamceller påverkades i mindre grad. Den IL4-inducerade apoptosen av AML-celler kopplades till Caspase-3-aktivering. Resultaten visar således

att IL4 selektivt inducerar apoptos av AML-celler på ett Stat6-beroende sätt - fynd som potentiellt kan översättas till nya terapeutiska möjligheter vid

AML (Interleukin 4 induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells in a Stat6-dependent manner, *Leukemia*. 2018 Mar;32(3):588-596).

Arvind Singh Mer (Stockholm) arbetar med långt icke-kodande RNA (lncRNA), vars uttryck har föreslagits vara av betydelse för en rad molekylära mekanismer som är centrala vid cancer. I detta arbete bedömdes i vilken utsträckning lncRNA-uttryck är prognostiskt för AML-patienters överlevnad (OS) och om det finns indikationer på förekomsten av lncRNA-baserade molekylära subtyper av AML. RNA-sekvensering av 274 intensivt behandlade AML-pa-

tienter i en svenskt kohort utfördes och lncRNA-uttryck kvantifierades. Trettiofyra enskilda lncRNAs befanns vara associerade med OS (justerat p-värde <0,05). Gruppen etablerade fyra distinkta molekylära subtyper baserade på lncRNA-uttryck med hjälp av konsensus clustering. lncRNA-baserade subtyper befanns stratifiera patienter i grupper med prognostisk information (p-värde < 0,05). Därefter validerades lncRNA-expressionsbaserade subtyper i en

oberoende patientkohort (TCGA-AML). lncRNA-subtyper kunde inte direkt förklaras av någon av de återkommande cytogenetiska eller mutationsavvikelserna, även om en association med några etablerade genetiska och kliniska faktorerna hittades, inklusive mutationer i NPM1, TP53 och FLT3 (Expression levels of long non-coding RNAs are prognostic for AML outcome, *J Hematol Oncol*. 2018;11:52).

Mei Wang (Stockholm) har jämfört det prognostiska värdet av traditionella demografiska och cytogenetiska riskfaktorer, genomiska data i form av somatiska aberrationer av 25 AML-relevanta gener och heltranskriptomuttrycksprofilering (RNA-sekvensering) hos 267 intensivt behandlade AML-patienter. Av de tre datamodaliteterna tillhandahöll transkriptomdata det bästa prognos-

tiska värdet, med ett iAUC på 0,73. Man utvecklade ett prognostiskt risk score (Clinseq-G) från transkriptomdata, vilket validerades i en oberoende kohort. Jämförelse mellan Clinseq-G och ELN-score indikerade starka bevis till förmån för Clinseq-G-modellen. Den föreslagna modellen förblev statistiskt signifikant i multivariatanalys inklusive ELN och andra kända riskfaktorer. Studien

talar för att Clinseq-G-prediktionsmodellen överträffar traditionella kliniska parametrar och tidigare rapporterade modeller baserade på genomiska biomarkörer (Development and Validation of a Novel RNA Sequencing-Based Prognostic Score for Acute Myeloid Leukemia, *J Natl Cancer Inst*. 2018 Mar 1, Epub ahead of print).

Catja Freiburghaus (Lund) studerar mekanismer ansvariga för cytarabinresistens. Gruppen etablerade en unik och molekylärt reproducerbar cytarabinresistent modell från Z138 MCL-cellinjen. Effekter av olika substanser på cytarabinkänsliga och -resistenta celler utvärderades genom bedömning av cellproliferation med användning av [metyl-14C] -tymidininkorporering och molekylära förändringar undersöktes genom protein- och genuttrycksanalyser.

Genexpressionsstudier avslöjade att stora transkriptionella förändringar inträffar under den initiala fasen av anpassning till cellulär tillväxt i cytarabinnehållande media, och endast få nyckelgener, inklusive SPIB, nedregleras vid senare utveckling av resistens. Resistens visades förmedlas av nedreglering av deoxycytidinkinas (dCK) -protein, som är ansvarigt för aktivering av nukleosidanaloga proläkemedel. Denna avgörande händelse, le-

dande till korsresistens mot andra nukleosidanaloger, påverkade inte bara resistens utan även nivåer av SPIB och NF-KB. Reglering av läkemedelsresistens genom förebyggande av omvandling av proläkemedel till aktivt läkemedel visas för första gången vara nära kopplat till ökad proliferation och resistens mot apoptos i MCL. Med hjälp av läkemedelsbibliotek identifierades flera substanser med tillväxtreducerande effekt på cytarabinresistenta celler.

Man förutspådde vidare att sambehandling med bortezomib kunde förhindra resistensutveckling. Det visades att dCK-halterna behålls vid samtidig behandling, vilket indikerar klinisk användning för behandling med bortezomib i kombination med

cytarabin för att undvika utveckling av resistens. Möjligheten att förutsäga cytarabinresistens i diagnostiska prover utvärderades, men analys visar att en majoritet av patienterna har måttligt till högt uttryck av dCK vid diagnos, vilket motsvarar det

första kliniska svaret på cytarabinbehandling (Bortezomib prevents cytarabine resistance in MCL, which is characterized by down-regulation of dCK and up-regulation of SPIB resulting in high NF- κ B activity, BMC Cancer. 2018;18:466)

Rebecka Gunnarsson (Lund) har använt high-throughput-sekvensering för att undersöka mutations-/metyleringsmönstren på 1q och genuttrycksprofiler vid akut lymfoblastisk leukemi (BCP ALL) hos barn med/utan (w/wo) dup (1q). Sekvensering av brytpunktsområden och alla exoner på 1q hos sju dup (1q) positiva fall avslöjade icke-synonyma somatiska nukleotidvarianter (SNV) i BLZF1, FMN2, KCNT2, LCE1C, NES och PARP1. Djup sekvensering av dessa i en validerings kohort w (n=17)/wo

(n=94) dup (1q) avslöjade liknande SNV-frekvenser i de två grupperna (47 % mot 35 %; p = 0,42). Endast 0,6 % av de 36.259 CpGs på 1q var differentiellt metylerade mellan fall w (n=14)/wo (n=13) dup (1q). RNA-sekvensering av höghyperdiploid (HeH) och t(1;19) (q23; p13) -positiva fall w (n=14)/wo (n=52) dup (1q) identifierade 252 respektive 424 differentiellt uttryckta gener; bara sju överlappade. Av de överuttryckta generna i HeH- och t(1;19)-grupperna, kartlades 23 respektive 31 % till 1q; 60-80 % av dessa ko-

dar nukleinsyra/proteinbindningsfaktorer eller proteiner med katalytisk aktivitet. Slutsatsen blir att den patogenetiskt viktiga konsekvensen av dup (1q) i BCP ALL är en gendoserings effekt, där de avreglerade generna skiljer sig bland genetiska subtyper, men involverar liknande molekylfunktioner, biologiska processer och proteinklasser (Mutation, methylation, and gene expression profiles in dup(1q)-positive pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, Leukemia. 2018 Mar 12, Epub ahead of print).

Helena Hammarström (Göteborg) har prospektivt studerat en kombination av svampbiomarkörer hos vuxna hematologipatienter med fokus på deras kliniska användbarhet vid olika tidpunkter under infektionens gång. Totalt övervakades 135 patienter en till två gånger i veckan för serum (1-3) - β -D-glukan (BG), galaktomannan (GM), bismetylglitoxin och urin-D-arabinitol/L-arabinitolförhållande. Tretton fall med bevisad eller sannolik invasiv svampinfektion (IFD) identifierades. Känsligheten hos BG

och GM vid start av diagnostik var låg, men inom två veckor var känsligheten av BG 92 %. BG > 800 pg/ml var mycket specifikt för IFD. Vid en provtagning med låg kliniskt sannolikhet för IFD hade både BG och GM negativa prediktiva värden (NPV) > 0,9 men låga positiva prediktiva värden (PPV). I en subgruppsanalys av patienter med kliniskt misstänkt IFD (pre-test sannolikhet 35 %) var NPV lägre, men PPV för BG var 0,86 vid 160 pg/ml. Bland IFD-patienter hade 91 % mönster av fortlöpande positiva

och ökande BG-nivåer. Bismetylglitoxin var icke detekterbart hos 15 patienter med bevisad, sannolik och möjlig IA. Sammanfattningsvis var BG överlägsen som markör för IFD-diagnos. Kvantifiering över detektionsgränsen och grafisk utvärdering av dynamikmönstret är motiverat vid tolkningen av BG-resultat (Prospective evaluation of a combination of fungal biomarkers for the diagnosis of invasive fungal disease in high-risk hematology patients, Mycoses. 2018 Mar 25, Epub ahead of print).

Krista Vaht (Göteborg) har nyligen genomfört en riksomfattande retrospektiv kohortstudie på alla AA-patienter som diagnostiserats i Sverige mellan 2000-2011, vilket vi tidigare

berättat om i OHE. Nu presenteras behandlings- och utfallsdata för patienter som får första linjens ATG. Totalt uppvisade 158 patienter en svarsfrekvens på 47,0 % som var lika

i alla åldersgrupper (intervall 41,5 % -51,7 %) utan skillnad vad gäller ATG-typ. Responsen var signifikant associerad med svårighetsgraden - speciellt vid tidpunkten för behand-

lingsinitiering: mycket svår (VSAA) 22,7 %; svår (SAA) 54,5 % ($p < 0,001$); och icke-allvarlig 88,5 % ($p < 0,001$). En logistisk regressionsbaserad prediktiv modell visade att VSAA-patienter med ett absolut retikulocytantal $< 25 \times 10^9/L$ endast hade en 19 % sannolikhet för

respons. I en multivariatanalys var ålder och VSAA vid behandlingstidpunkten de oberoende faktorerna för sämre överlevnad. VSAA-patienter svarar alltså dåligt på ATG vilket indikerar behovet av en annan behandlingsmetod. Vidare visar studien att ålder inte ensam bör vara

en diskriminerande faktor för beslut att administrera ATG-behandling (Low response rate to ATG-based immunosuppressive therapy in very severe aplastic anaemia - A Swedish nationwide cohort study, Eur J Haematol. 2018 Mar 12, Epub ahead of print).

Lisa Swartling (Stockholm) har genomfört en studie i syfte att klargöra den kliniska betydelsen av Norovirus (NV) i en stor kohort av HSCT-mottagare. Alla patienter som genomgått HSCT och diagnostiserats med NV på Karolinska Universitetssjukhuset 2006-2012 ingår i studien (63 patienter). Majoriteten av

patienterna (70 %) hade kortvariga symtom (≤ 14 dagar). Dock krävde 54 % av alla patienter inläggning eller förlängd sjukhusvistelse på grund av infektionen. 16 % av patienterna hade kroniska (> 30 dagar) symtom. Hos alla utom en av dessa patienter var den kliniska bilden också svår, med undernäring som krävde lång-

varig TPN eller allvarlig uttorkning. Svår kombinerad immunbrist (SCID) diagnos var associerad med kroniska symtom på NV-infektion (OR 30,3, CI 2,5-368; Norovirus causing severe gastrointestinal disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis, Transpl Infect Dis. 2018;20:e12847).

Charlotte Gran (Stockholm) har publicerat fallbeskrivningar av 2 patienter med allvarlig AL amyloidosis, en med svår hjärtsvikt och en med hjärt- och njursvikt, som behandlats med daratumumab. Båda patienterna uppvisade en snabb minskning

av FLC som svar på daratumumab, med få associerade biverkningar. Användning av terapeutiska CD38-antikroppar som en förstainjeksionsbehandling för AL kan därför vara av värde att studera vidare för att erhålla snabba responser hos dessa

mycket sköra patienter (Case Report: Treatment of light-chain amyloidosis with daratumumab monotherapy in two patients, Eur J Haematol. 2018;100:386-388).

Annika Englund (Uppsala) har jämfört åldersberoende klinisk presentation och behandling och resultat för 1072 klassiska HL patienter 0-24 år diagnostiserade i Danmark (1990-2010) och Sverige (1992-2009) hos barn ($n = 315$, Danmark < 15 år, Sverige < 18 år) eller vuxna patienter ($n = 757$). Barn (0-9 år) presenterar mera sällan med avancerad sjukdom än ungdomar (10-17 år) och unga vuxna (18-24 år) (stadium IIB-IV: barn 32 % mot ungdomar 50 % och vuxna 55 %; $p < 0,005$). Ingen variation i total överlevnad observerades mellan pediatrika och vuxna patienter eller per land. Danska barn

har fått radioterapi (36 %) mindre frekvent än svenska barn (71 %, $p < 0,0001$). Tioårig EFS var lägre bland danska barn (0-14 år) (0,79, 95 % konfidensintervall (CI) 0,70-0,86) än hos svenska barn (0-17 år) (0,88; 95 % CI 0,83-0,92), HR (1,93; 95 % CI 1,08-3,46). Ett liknande mönster ses mellan vuxna patienter i de två länderna: Danmark 10 år EFS 0,85 (95 % CI 0,81-0,88), Sverige 0,88 (95 % CI 0,84-0,91), justerad HR 1,51 (95 % CI 1,03-2,22). Ungdomar och unga vuxna uppvisade liknande kliniska presentationsbild vilket antyder en rationell för harmoniserad behandling för dessa grupper

(Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults - a comparative study of clinical presentation and treatment outcome, Acta Oncol. 2018;57:276-282).

Peter Hollander (Uppsala) har fenotyperat tumörinfiltrerande leukocyter i biopsier från 459 patienter med klassiskt Hodgkin lymfom (cHL). Tid till progression (TTP) (primär progression, återfall eller död från cHL) och total överlevnad analyserades. Leukocytinfiltration i mikromiljön var mycket varierad mellan patienter och kategoriserades i 4 immunsignaturer (aktiv, anergisk, medfödd eller blandad). En hög andel Tregs

(anergisk) resulterade i kortare TTP (median 12,9 års uppföljning) i åldersjusterade analyser (HR = 1,82, 95 % konfidensintervall 1,05-3-15). EBV-positiva fall hade högre proportioner av makrofager och aktiverade lymfocyter i biopsier än EBV-negativa, men ingen av dessa leukocyter förutspådde prognos. Rikliga Tregs indikerar alltså en kortare TTP, särskilt hos yngre patienter. Detta beror förmodligen på en minskad förmåga

hos immunsystemet att attackera tumörcellerna. Dessa data motiverar ytterligare undersökningar om dessa antydda immunsignaturer skulle kunna förutsäga resultatet av immunterapi, såsom immun check-point hämmare (An anergic immune signature in the tumor microenvironment of classical Hodgkin lymphoma is associated with inferior outcome, Eur J Haematol. 2018;100:88-97).

Slutligen har **Honar Cherif** (Uppsala) publicerat en intressant fallbeskrivning i Läkartidningen (nr 11 2018) om ett område, ärftliga trombocytopenier, där kunskapen under de senaste åren har ökat avsevärt. Tidigare kände man bara till de två mest symtomgivande ärftliga trombocytopenierna (Bernard–Souliers syndrom och Wiskott–Aldrichs syndrom) vilka diagnostiserades tidigt under barndomen. Med den förbättrade genetiska kartläggning som finns i dag kan man identifiera fler än 20 enskilda ärftliga trombocytopenier. Dessa ärftliga syndrom ger kronisk medfödd trombocytopeni i

olika nivåer med extremt varierande grad av blödningssymtom – från svåra blödningar till helt symtomfria tillstånd. I artikeln beskrivs en patient vars sjukdomshistoria, frånvaron av terapeutiskt svar på givna immunhämmande/immunmodulerande behandlingar och förekomsten av andra organmanifestationer (njurar och hörsel) gav misstanke om ärftlig trombocytopeni av typen MYH9-relaterad sjukdom (MYH9-RD). Blodutstryk påvisade stora trombocyter. Immunfluorescens med anti-NMMIIa (icke-muskulär myosin IIa)-antikroppar påvisade inklusionspartiklar och en patologisk anordning

av beta-tubulin i neutrofila celler vilka båda är typiska för MYH9-RD. Man kan dra många lärdomar från patientfallet, och ärftliga trombocytopenier bör misstänkas och utredas hos patienter som har kronisk trombocytopeni och dessutom har känd ärftlighet, blödningsmanifestationer som är oproportionella (för mycket eller för lite) till trombocytopenigraden, har associerade inre organmanifestationer (t ex njursvikt), har för stora trombocyter, och inte minst är oförväntat refraktära till immunhämmande /immunmodulerande ITP-behandling och/eller splenektomi.

Nya medlemmar

Vi har glädjen att hälsa följande personer välkomna i Svensk Förening för Hematologi.

Ordinarie: Hassan Al Khmis, St-läkare, Akademiska Sjukhuset, Martin Blomberg, St-läkare, Uddevalla Sjukhus, Annica Inerot, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Ebba Lundin, Karolinska Universitetssjukhuset, Ida Norlander Toohig, St-läkare, Medicinkliniken Nyköping, Aristeia Papageorgiou, St-läkare, Halmstad Sjukhus.

Associerade: Erica Carlsson, Celgene, Ulrika Flock, Triolab AB, Elin Rhöös, Celgene AB

Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida www.sfhem.se

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
14-17/6	EHA	Stockholm
3-4/10	SFH Fortbildningsdagar	Umeå
1-4/12	ASH	San Diego
2019		
24-27/3	EBMT	Frankfurt
13-16/6	EHA	Amsterdam
Studiegruppsmöten		
11/9	AML - endast styrgruppen + HOVON	Uppsala
19-20/9	Svenska lymfomgruppen	Ulfsunda slott/Stockholm
27/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
13/11	Svenska KLL-gruppen	Arlanda
2019		
24/1	Svenska AML-gruppen	Arlanda
SK-kurser		
1-3 oktober	MPN	Umeå
2019		
januari	Hemapatologi	tbd
april	KLL	tdb
30/9-2/10	Benign hematologi	Varberg



6th International Expert Course on the Medical Management of Radiological and Nuclear Events

Datum: 10-12 Oktober 2018

Plats: Scandic Hotel Foresta, Lidingö, Stockholm



Hur agerar du som hematolog när en akut strålskadad patient söker din hjälp?

Bakgrund: Större radionukleära (RN) händelser, t ex kärnkraftshaverier eller terrorhandlingar där strålkällor används, kan medföra katastrofala konsekvenser, inte minst via allvarliga medicinska skador på exponerade personer, skador som sällan ses i reguljär sjukvård. Även mindre omfattande, men betydligt mer frekventa olyckor med lokala strålkällor kräver god medicinsk bakgrundskunskap för adekvat medicinsk handläggning och rådgivning. EBMT² har rekommenderat att akut strålskadade patienter i första hand erbjuds medicinsk vård vid en hematologisk enhet.

Här erbjuds en specialiserad 3-dagarskurs kring beskrivning och medicinsk handläggning av RN-händelser.

Målgrupp: Främst läkare inom hematologi och annan specialistsjukvård med ansvar för medicinska bedömningar och handläggning av patienter exponerade för joniserande strålning i samband med olycka eller terrorangrepp.

Innehåll: Kursen innefattar, utöver en kort repetition av basala strålfysikaliska begrepp, bl a:

- Hot- och riskbilder inom RN-området samt RN-medicinsk beredskap nationellt och internationellt
- Akuta medicinska bedömningar och åtgärder, specifika medicinska sjukdomsmanifestationer
- Risker för senare medicinska komplikationer (stokastiska effekter), främst utveckling av cancer
- Erfarenheter och lärdomar av inträffade, större RN-händelser (såsom olyckorna i Fukushima och Tjernoby)
- Medicinsk informationshantering vid RN-händelser, inklusive användning av web, sociala medier, etc
- Grupparbeten utgående från olika RN-scenarier, praktiska tillämpningar

Kursarrangörer: Karolinska Institutet (KI) och Socialstyrelsen i samarbete med SPH, Södersjukhuset. Kursen erbjuds även för utländska läkare, i samverkan med WHO-REMPAN¹ och EBMT², och hålls därför på engelska. Flera världsledande experter (från bl a Japan, UK, Schweiz) kommer att medverka.

Kursledare: Prof L Stenke & medarbetare, Kunskapscentrum Strålningsmedicin vid Katastrofer, KI/SoS.

Avgift: Kursen erbjuds utan kostnad/avgift för personal inom svensk sjukvård* (innefattar även logi, måltider).

Anmälan och upplysningar: Sista anmälningsdag är 2018-08-13

Mer info via: Ola Nerf, FoUUi, Södersjukhuset. Mail: ola.nerf@sll.se Tel: 08 616 19 38

*Skicka anmälan till sjukvårdshuvudmannens beredskapssamordnare i din region.



1. World Health Organization Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network

2. European Blood and Marrow Transplantation group